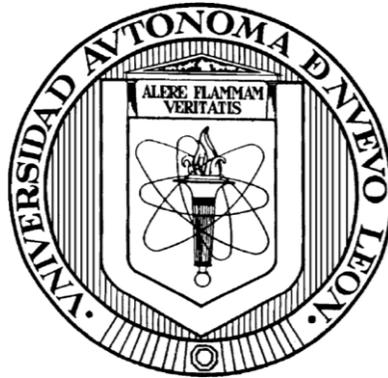


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. JOSÉ  
ELEUTERIO GONZÁLEZ”**



**PERFIL GENÓMICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE  
CÉLULAS NO PEQUEÑAS DEL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL  
CÁNCER**

**Por**

**JUAN MANUEL MARTÍNEZ VALENCIANO**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**Octubre, 2022**

**PERFIL GENÓMICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE  
CÉLULAS NO PEQUEÑAS DEL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL  
CÁNCER**

Aprobación de la Tesis:



---

Dr. Victor Manuel Oyervides Juárez

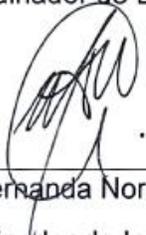
Director de Tesis



---

Dra. Daneli Ruiz Sánchez

Coordinador de Enseñanza



---

Dra. María Fernanda Noriega Iriondo

Coordinador de Investigación



---

Dr. med. Óscar Vidal Gutiérrez

Jefe del Servicio de Oncología



---

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

## TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	PANORAMA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN MÉXICO Y EL MUNDO .....	1
1.2	FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE PULMÓN.....	1
1.3	SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN .....	2
1.4	ALTERACIONES GENÓMICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS .....	4
1.5	ABORDAJE DE LAS ALTERACIONES GENÓMICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS.....	6
1.6	CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DEL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER .....	8
1.7	OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	9
2.	MÉTODOS.....	10
2.1	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
2.2	CÁLCULO DE LA MUESTRA .....	13
2.3	CONFIDENCIALIDAD .....	14
2.4	ASPECTOS ÉTICOS .....	15
2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	15
3.	RESULTADOS .....	17
3.1	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES .....	17
3.2	ALTERACIONES GENÓMICAS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS .....	19
3.3	ALTERACIONES DE GEN EGFR Y OTRAS DE ALTA RELEVANCIA EN PACIENTES CON CPCNP .....	21
3.4	ALTERACIONES GENÓMICAS Y SU RELACIÓN CON LOS ANTECEDENTES DE LOS PACIENTES CON CPCNP .....	22
3.5	ALTERACIONES GENÓMICAS Y SU RELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD .....	25
4.	DISCUSIÓN .....	28
5.	CONCLUSIÓN.....	33
	REFERENCIAS.....	34

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 PANORAMA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN MÉXICO Y EL MUNDO**

El cáncer de pulmón es la neoplasia que comparte el primer lugar en incidencia junto con el cáncer de mama, con el 11.6% del total de los diferentes tipos de cáncer, con una incidencia absoluta de 2 093 876 pacientes al año. Corresponde también a la variedad de neoplasia que ostenta el primer lugar de mortalidad anual con el 18.4% de muertes por cáncer al año en cifras globales.<sup>1</sup> De acuerdo información disponible de los Estados Unidos, en hombres ostenta el segundo lugar en incidencia por debajo del cáncer de próstata, al igual que en mujeres encontrándose por debajo del cáncer de mama.<sup>2</sup>

En México, la incidencia anual de cáncer de pulmón en México asciende a 7 811 casos, encontrándose en el sexto lugar al ser compararlo con otras causas de cáncer, y con una mortalidad de 7 044 caso al año correspondiendo al tercer lugar de mortalidad por cáncer con el 5.3% del total de muertes en nuestro país. Las muertes en hombres son más frecuentes con una relación 1.6:1, y el 80% de las muertes fueron reportadas en áreas urbanas. <sup>3,4</sup>

### **1.2 FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE PULMÓN**

El tabaco es la causa más común de cáncer pulmonar, asociado hasta con el 90% de los casos y aumentando hasta 20 veces el riesgo de cáncer pulmonar, comparado con aquellos que nunca han fumado.<sup>5</sup> Otros factores asociados al desarrollo de cáncer pulmonar son la exposición ambiental de tabaco, antecedente de tratamiento con radiación y en menor medida la predisposición genérica e historia familiar, asociado a susceptibilidad genética debido a

alteraciones en el metabolismo de carcinógenos, y en ocasiones, a mutaciones de línea germinal.<sup>6</sup> Recientemente se han descrito otros factores de riesgo como lo son el antecedente de tuberculosis y de infecciones de vías respiratorias inferiores.

La contaminación es uno de los factores asociados a mayor riesgo de cáncer de pulmón descritos de manera contemporánea, siendo las partículas menores a 2.5 micrómetros o menores las más asociadas con esta neoplasia.

### **1.3 SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN**

Clasificar el cáncer de pulmón de acuerdo con su variante histopatológica, brinda información pronóstica y otorga el primer paso para guiar la conducta terapéutica en esta enfermedad. La clasificación histopatológica del cáncer de pulmón está basada predominantemente en las características morfológicas microscópicas, y este diagnóstico es apoyado con técnicas de inmunohistoquímica que son de ayuda en la diferenciación de diferentes variantes como lo son tumores epiteliales, adenocarcinomas, de origen neuroendocrino, sarcomatoides y en la distinción de tumores primarios pulmonares con mesoteliomas. Los tumores de pulmón están divididos en dos grupos principales, el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Esta división es realizada debido a las diferencias en la historia natural de la enfermedad entre los tumores de estos dos grupos.<sup>7,8</sup>

El CPCP histológicamente corresponde a un tumor de características neuroendócrinas, que afecta al 12 % del total de los pacientes con cáncer de pulmón y afecta particularmente a personas con antecedente de tabaquismo intenso. Su presentación clínica es con síntomas respiratorios como tos, hemoptisis, disnea y síntomas por efecto de masa. También puede presentarse como un síndrome paraneoplásico con afección endócrina y neurológica. Su extensión varía desde una masa pulmonar central de gran tamaño, hasta enfermedad metastásica que puede ubicarse en cerebro, hígado, glándulas

adrenales y hueso. Tiene una evolución rápida y agresiva, con un pronóstico de 8 a 12 semanas desde el inicio de los síntomas. A pesar de los esfuerzos terapéuticos en esta variedad histológica, el pronóstico sigue siendo ominoso. 6, 8, 9

Los tumores clasificados como CPCNP corresponden al 85% del total de neoplasias pulmonares. Dentro de esta clasificación se encuentran diferentes tipos histológicos entre los que predominan el adenocarcinoma (78.5%), seguido de el carcinoma de células escamosas (20%) y el carcinoma de células grandes (2%).<sup>10</sup> Existen otras variedades menos comunes de CPCNP, entre las que se incluyen el carcinoma pleomórfico, el carcinoma de células gigantes y otras que representan porcentajes muy pequeños dentro de los tumores de células no pequeñas.<sup>6,8</sup>

El adenocarcinoma de pulmón es la variedad histológica más común dentro del cáncer de pulmón. Afecta predominantemente a pacientes fumadores, y en aquellos que no son fumadores sigue siendo la histología más común. Tienen la tendencia de aparecer en la periferia del pulmón, aunque en revisiones reciente puede aparecer de manera multifocal o central, incluso infiltrando un lóbulo pulmonar entero. El diagnóstico histológico requiere de evidencia histológica de formación neoplásica glandular, la mayoría tienen expresión de factor de transcripción tiroidea-1 (TTF-1).<sup>11</sup>

La variedad de cáncer de pulmón de células escamosas, al igual que el adenocarcinoma de pulmón, está fuertemente relacionado al consumo de tabaco. Aparece como una masa central en la mayoría de las ocasiones, aunque en el 25% de los casos se localiza en la periferia del pulmón y en ocasiones su presentación clínica corresponde a una cavitación pulmonar. En su histología se aprecian células escamosas con puentes intercelulares o queratinización.<sup>12</sup> En ausencia de queratinización franca, la inmunohistoquímica con marcadores positivos p40 o p63 realiza el diagnóstico de esta variedad histológica. Al ser

morfológicamente idéntico a otros carcinomas escamosos extrapulmonares, y al ser poco útil la inmunohistoquímica para la diferenciación, se realiza correlación clínica para establecer el origen del tumor primario.<sup>6,8</sup>

Existen otras variedades de CPCNP, como lo son la variedad sarcomatoide, mixta, poco diferenciado o mucinoso, las cuales se presentan con menor frecuencia en el espectro de la enfermedad.

#### **1.4 ALTERACIONES GENÓMICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

A pesar del gran avance en la comprensión fisiopatológica del desarrollo de CPNP, en la mayoría de los casos, no se conoce el fenómeno detonante que lleva la transformación maligna del tejido sano. Son bien conocidos los componentes extrínsecos que facilitan la aparición de malignidad, como lo es el tabaco. Estos componentes interactúan con la susceptibilidad del huésped a una mala reparación del ADN por síndromes de cáncer hereditario, o con la incapacidad de metabolizar y eliminar carcinógenos en los tejidos.<sup>13</sup>

Existen anomalías genéticas adquiridas que afectan importantes vías reguladores del crecimiento celular, y al existir mutaciones en genes específicos inactivan señales de supresión, promueven señalización proliferativa o afectan procesos como apoptosis, angiogénesis e invasión. Las mutaciones conductoras de los genes más importantes en cáncer de pulmón son las de los genes EGFR, ALK y ROS1.<sup>13</sup>

El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) expresa una proteína de receptor transmembrana que al activarse induce fosforilación de sitios activos de tirosinasa, y activando vías de señalización denominadas PI3K/AKT/mTOR y RAS/RAF/MAPK. El equilibrio en estas vías dependientes de EGFR son importantes para la homeostasis celular, proliferación y crecimiento. La detección de estas mutaciones terapéuticas, ya que son blanco molecular de

nuevas terapias dirigidas.<sup>14</sup> Las alteraciones de EGFR mayormente evaluadas son la delección del exón 19 y la mutación L858R, ya que estas son las que han mostrado sensibilidad a tratamientos dirigidos. Se ha encontrado sobreexpresión de EGFR en el cáncer de pulmón. En CPCNP escamoso existe amplificación de EGFR hasta en el 30%, y variantes mutantes en el 5%, y en el caso del adenocarcinoma se puede ver amplificación en el 15% de los casos, así como mutaciones en el dominio de cinasa entre el 10 y 40%.<sup>13</sup>

El oncogén de cinasa del linfoma anaplásico (ALK) produce proteínas de tirosincinasa, y al haber fusión secundaria a rearrreglos conlleva a un aumento de la función enzimática promotora de transformación maligna. Esta mutación es posible verla en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón que son jóvenes y con historia nula de tabaquismo o tabaquismo en pocas cantidades. La fusión de ALK se puede encontrar en el 5% al 7% de los adenocarcinomas de pulmón.  
13,14

La fusión del oncogén ROS1 provoca la sobreexpresión de este con una transformación oncogénica de las células. Al igual que ALK, puede observarse en jóvenes que nunca han fumado. Esta puede encontrarse en el 1% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón.<sup>14</sup>

Otros genes implicados en la carcinogénesis del CPCNP son la mutación BRAF observada hasta en el 3% de los pacientes, así como la sobreexpresión de HER2 que es más frecuente en el adenocarcinoma de pulmón, y otras como son MET, TTF-1, p53, LKB1, PIK3CA.<sup>13</sup>

Desde el año 2013 se ha recomendado el diagnóstico molecular en los pacientes con cáncer de pulmón en estado avanzado con un componente de adenocarcinoma con la búsqueda de mutaciones activadoras de EGFR, y el uso de métodos para la búsqueda de rearrreglos que involucren ALK, así como otras

mutaciones. En la nueva clasificación de la OMS del año 2015, se hace énfasis que los tejidos analizados de esta variedad histológica deben ser preservados y evaluados con estudios moleculares debido a las importantes implicaciones del uso de terapias dirigidas en ciertos subgrupos de pacientes.<sup>15</sup>

## **1.5 ABORDAJE DE LAS ALTERACIONES GENÓMICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

En los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en etapa metastásica, existen recomendaciones en guías internacionales para que, dentro de su abordaje estándar, se incluya la búsqueda y detección de alteraciones moleculares, llamadas también genómicas para su correcta clasificación y con el objetivo de dirigir el tratamiento.<sup>16</sup>

Las guías mexicanas de tratamiento también recomiendan que los pacientes con adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso de pulmón con enfermedad avanzada tengan tipificación molecular en todos ellos, con sugerencia de los genes más prevalentes estudiados como lo son el EGFR, ALK, ROS1, BRAF, incluso permitiendo la realización de paneles de secuenciación masiva de genes.<sup>3</sup> Hasta el año 2018, en México el estudio genómico del cáncer de pulmón en el sistema de salud público está limitado a un solo instituto nacional, y las pruebas que se realizan son con el apoyo y financiamiento de la industria farmacéutica, o bien, es realizado por el medio privado. Esto nos lleva a no tener información molecular suficiente en pacientes con CPCNP.<sup>17</sup>

Es conveniente mencionar que la detección de estas anomalías, además de brindarnos información para el tratamiento dirigido, estas mutaciones también pueden darnos información del pronóstico del paciente, así como de la respuesta que pudieran tener a tratamientos sistémicos de uso convencional. Ejemplo de ello es la evidencia validada de la respuesta o sensibilidad a ciertos tratamientos

como son la mutación KRAS, que indica resistencia a inhibidores de tirosincinasa dirigidos a EGFR, y también indica menor sobrevida. En el caso del uso de citotóxicos, podemos encontrar la mutación ERCC1 que pudiera indicar resistencia a platinos.<sup>18</sup>

Existen diferentes métodos para la identificación de las anomalías genómicas en pacientes con CPCNP, entre los que se encuentran: secuenciación de ADN, secuenciación de un alelo específico de ADN, pruebas de inmunofluorescencia in situ (FISH) e inmunohistoquímica (IHQ). Las pruebas mencionadas son utilizadas para la detección de una de las alteraciones genéticas específicas que se solicite. En la actualidad contamos con métodos de secuenciación de nueva generación (SNG) los cuales realizan en análisis de manera masiva, paralela y simultánea de múltiples genes previamente seleccionados por cada plataforma en las que se realiza. Tiene como ventaja el análisis de una gran cantidad de genes a la vez y con una velocidad relativa a la cantidad de genes analizados. Estos métodos nos ofrecen información de más de 200 genes implicados con la carcinogénesis de utilidad terapéutica y pronóstica.<sup>20</sup>

Una de las pruebas de secuenciación masiva o de nueva generación es la realizada por la plataforma FoundationONE CDX, realizado en la muestra patológica con la que se realizó el diagnóstico de cáncer de pulmón, o mediante una muestra de sangre la cual detecta el ADN tumoral circulante en plasma. Estas pruebas brindan información de hasta 324 genes analizables en el tejido tumoral.<sup>21</sup> El uso de técnicas de secuenciación de nueva generación (SNG) para la caracterización molecular amplia en pacientes con cáncer de pulmón tiene un impacto demostrado en la atención clínica y la selección adecuada de un tratamiento dirigido para los pacientes, mostrando beneficios en sus desenlaces clínicos.<sup>22</sup>

## **1.6 CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL GENÓMICO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DEL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER**

En la actualidad no contamos con información amplia y certera de los genes conductores de cáncer de pulmón de células no pequeñas en nuestra población mexicana ni en nuestra población más cercana, que es la atendida en el Centro Universitario Contra el Cáncer de la UANL. Conocer el perfil genómico de los pacientes con CPCNP no solo permite identificar la alteración o alteraciones genómicas implicada en la carcinogénesis del tumor, nos brinda la oportunidad de tener información genómica predictiva para el uso de tratamientos dirigidos. Esta información no solo nos da datos sobre el potencial de respuesta a tratamientos en nuestros pacientes, también brinda información que impacta en el pronóstico de la enfermedad, y en ocasiones datos sobre la resistencia a tratamientos de uso habitual.<sup>16,18,23</sup>

En México, el acceso a pruebas genómicas para pacientes con cáncer de pulmón está limitado a la atención en el sector privado, y en la atención pública del cáncer las pruebas moleculares han sido realizadas con apoyo de la industria farmacéutica.<sup>17</sup> Lo anterior ha llevado a contar con poca información sobre el comportamiento molecular del CPCNP. En nuestro país, sólo un centro de referencia nacional ha publicado recientemente los resultados de análisis molecular en sus pacientes, con la gran limitación de que los genes estudiados, de manera retrospectiva y limitados a EGFR y ALK.<sup>24</sup>

Aunque en nuestra institución se realizan estudios de detección de alteraciones genómicas de manera rutinaria mediante diversos métodos, actualmente no contamos con análisis de esta información que refleje el perfil genómico de los pacientes atendidos en el Centro Universitario contra el Cáncer de la UANL.

## **1.7 OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

La presente investigación se realizó con el objetivo de conocer el perfil genómico de los pacientes con CPCNP mediante la evaluación de la información clínica y los resultados de las análisis de SNG realizados en los participantes atendidos en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Aunque la frecuencia de las alteraciones genómicas está reportada de manera amplia en diversas revisiones y análisis, los resultados han sido obtenidos de poblaciones distintas, determinando así que la información presentada pudiera no ser consistente con nuestra población, ya que existen variaciones en las proporciones de estas de acuerdo con la región geográfica y origen de los pacientes.

El conocer la frecuencia de alteraciones en nuestra población nos brindará la oportunidad de saber la frecuencia real de las mutaciones asociadas del cáncer de pulmón en nuestra población. Esta información pudiera cambiar la forma en la que determinamos las alteraciones genómicas en estos pacientes, pasando de utilizar las recomendaciones internacionales, a proponer modificaciones en el proceso en que solicitamos estudios genómicos en nuestros pacientes con cáncer de pulmón permitiendo así modificaciones en los estándares diagnósticos para realizarlos de manera dirigida a nuestra población.

## 2. MÉTODOS

### 2.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación realizada tiene un carácter descriptivo y observacional, con una recolección de datos realizada de manera ambispectiva. Se realizó la identificación de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas que hayan recibido atención en el Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo comprendido entre enero del 2021 y octubre del 2022.

La identificación de los pacientes se realizó a partir de la autorización del proyecto en marzo de 2022 hasta la finalización de esta investigación en octubre de 2022. El procedimiento para la identificación de los participantes fue realizado mediante la búsqueda del diagnóstico de interés por medio del sistema de expediente electrónico SIH del Centro Universitario Contra el Cáncer.

Posterior a la identificación de los pacientes a quienes se les realizó este diagnóstico, se seleccionaron aquellos pacientes que cuenten en su abordaje con un estudio de secuenciación de nueva generación para la identificación de alteraciones genómicas, corroborando se hayan cumplido con los criterios de inclusión y sin tener criterio de exclusión alguno. Los criterios para la inclusión de participantes en esta investigación fueron los siguientes:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Pacientes que cuenten con un análisis de secuenciación de nueva generación mediante la plataforma FoundationOne CDx.

Los criterios para la exclusión de esta investigación fueron:

- Pacientes con cáncer de pulmón con histología diferente a la clasificada como células no pequeñas.

- Pacientes que no cuenten con un perfil molecular mediante secuenciación de nueva generación.

Posterior a la identificación y cumplimiento de los criterios de inclusión del estudio, y no ser excluidos por criterios, fueron revisados los expedientes clínicos de los pacientes señalados. Se obtuvieron los datos clínicos y de estudios moleculares del expediente en pacientes que ya contaban con estudio de secuenciación de nueva generación al momento de la autorización del proyecto de investigación, comprendiendo este intervalo desde enero 2021 a marzo del 2022.

De los pacientes en quienes este abordaje fue realizado posterior al inicio del proyecto, les fue solicitado su consentimiento informado de manera verbal para la participación en esta investigación. El proceso de obtención del consentimiento informado se realizó de manera verbal por parte del investigador principal y/o por el médico tesista participante en esta investigación, habiendo informado sobre la justificación del estudio de investigación y sus objetivos, resolviendo así las dudas generadas durante el proceso. Además, se mencionó y explicó sobre la confidencialidad de los datos que serán obtenidos, siendo solo el equipo de investigación quienes podrán tener acceso a estos. Informamos también que el participar, retirarse o no participar en el estudio no afectaría la atención médica brindada en el Centro Universitario Contra el Cáncer.

Posterior a este proceso, se obtuvo la información necesaria clínica, patológica y molecular del expediente clínico. La información obtenida para el análisis constó de datos demográficos como edad, sexo, origen, residencia, ocupación actual y ocupación previa. En los antecedentes patológicos se incluyeron antecedentes heredofamiliares de cáncer de pulmón en la familia u otros antecedentes de enfermedad oncológica o no oncológica. Como parte de los antecedentes del paciente que participa en el estudio de investigación se incluye consumo de alcohol, consumo de tabaco, enfermedades crónicas como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tuberculosis,

neumonía, alergias, fracturas, cirugías, medicamentos. El estado funcional al diagnóstico fue obtenido y descrito mediante la escala ECOG.

Se incluyó el diagnóstico oncológico con histología de cáncer de pulmón de células no pequeñas, diferenciado entre los subtipos histológicos presentes en los participantes. El estadio de la enfermedad fue incluido, el cual es definido mediante el sistema de clasificación TNM según la AJCC/UICC 2017.

La información sobre las alteraciones genómicas presentes en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en los participantes fue obtenida de los resultados del análisis de secuenciación de nueva generación de los tejidos biopsiados de cáncer de pulmón, o resultados del análisis mencionado realizado mediante biopsia líquida mediante la plataforma FoundationOne CDx, siendo esta la utilizada en los pacientes del Centro Universitario contra el Cáncer. En estudio de secuenciación de nueva generación aceptado para esta investigación incluye análisis en tejido tumoral, así como en biopsia líquida. Las potenciales alteraciones genómicas reflejadas en los resultados de la secuenciación de nueva generación incluyen genes relacionados con el origen del cáncer, y que en sus alteraciones se incluyen sustituciones, inserciones, deleciones, alteraciones del número de copias, rearrreglos en genes, genes con regiones promotoras o genes ARN no codificantes, los cuales se enlistan en la tabla 1 y tabla 2. Además, incluye el análisis de firma genómica como la carga mutacional tumoral y la inestabilidad microsatélite.

**TABLA 1. GENES INLCUÍDOS EN EL ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN PARA DETECCIÓN DE SUSTITUCIONES, INSERCIONES, DELECCIONES Y ALTERACIONES DEL NÚMERO DE COPIAS MEDIANTE FOUNDATIONONE CDX**

ABL1	ACVR1B	AKT1	ACKT2	AKT3	ALK	ALOX12B	AMER1	APC
AR	ARAF	ARFRP1	ARID1A	ASXL1	ATM	ATR	ATRX	AURKA
AURKB	AXIN1	AXL	BAP1	BARD1	BCL2	BCL2L1	BCL2L2	BCL6
BCOR	BCORL1	BRAF	BRCA1	BRCA2	CRD4	BRIP1	BTG1	BTG2
BTK	C11orf30	CALR	CARD11	CASPB	CBRB	CB	CCND1	CCND1
CCND3	CCNE1	CD22	CD274	CD70	CD79A	CD79B	CDC73	CDH1
CDK12	CDK4	CDK6	CDK8	CDKN1A	CDKN1B	CDKN2A	CDKN2B	CDKN2C
CEBPA	CHEK1	CHEK2	CIC	CREBBP	CRKL	CSF1R	CSF3R	CTCF

CTNNA1	CTNNB1	CUL3	CUL4A	CXCR4	CYP17A	DAXX	DDR1	DDR2
DIS3	DNMT3A	DOT1L	EED	EGFR	1	EPHA3	EPHB1	EPHB4
ERBB2	ERBB3	ERBB4	ERCC4	ERG	EP300	ESR1	EZH2	FAM46C
FANCA	FANCC	FANCG	FANCL	FAS	ERRF11	FGF10	RGR12	FGF14
FGF19	FGF23	FGF3	FGF4	FGF6	FBXW7	FGFR2	FGFR3	FGFR4
FH	FLCN	FLT1	FLT2	FOXL2	FGFR1	GABRA6	GATA3	GATA4
GATA6	GID4	GNA11	GNA13	GNAQ	FUBP1	GRM3	GSK3B	H3F3A
HDAC1	HGF	HNF1A	HRAS	HSD381	FUBP1	IDH1	IDH2	IGF1R
IKBKE	IKZF1	INPP4B	IRF2	IRF4	GNAS	JAK1	JAK2	JAK3
JUN	KDMSA	KDM5C	KDM6A	KDR	ID3	KEL	KIT	KLH6
KMT2A	KMT2D	KRAS	LTK	LYN	IRS2	MAP2K1	MAP2K2	MAP2KA
MAP3K1	MAP3K1	MAPK1	MCL1	MDM2	KEAP1	MED12	MEF2B	MEN1
MERTK	3	MITF	MKNK1	MLH1	MAF	MRE11A	MSH2	MSH3
MSH6	MET	MTAP	MTOR	MUTYH	MDM4	MYCL	MYCN	MYD88
NBN	MST1R	NF2	NFE2L2	NFKB1A	MPL	NOCTHC1	NOTCH2	NOTCH3
NPM1	NF1	NT5C2	NTRK1	NTRK2	MYC	P2RY8	PALB2	PARK2
PARP1	NRAS	PARP3	PAX5	PBRM1	NKX2-1	PDCD1LG	PIM1	PDGFR
PDGFR	PARP2	PIK3C2	PIK3C2G	PIK3CA	NTRK3	2	PRKCI	A
B	PDK1	B	PPP2R1	PPP2R2A	PDCD1	PIK3R1	RAD518	PMS2
POLD1	POLE	PPARG	A	RAC1	PIK3CB	PRKAR1A	REL	PTCH1
PTEN	PTPN11	PTPRO	QKI	RARA	PRDM1	RAD51	SDHD	RAD51C
RAD51D	RAD52	RAD54L	RAF1	SDHA	RAD21	RBM10	SNCAIP	RET
RICTOR	RNF43	ROS1	RPRTOR	SMARCA	RB1	SDHC	STK11	SETD2
SF3B1	SGK1	SMAD2	SMAD4	4	SDHB	AMO	TNFRSF1	SOCS1
SOX2	SOX9	SPEN	SPOP	SRC	STAG2	STAT3	4	SUFU
SYK	TBX3	TEK	TET2	TGFBR2	TIPARP	TNFA1P3	WHSC1L1	TP53
TSC1	TSC2	TYRO3	U2AF1	VEGFA	CHL	WHSC1	WT1	
XPO1	XRCC2	ZNF217	ZNF703					

**TABLA 2. GENES INLCUÍDOS EN EL ANÁLISIS DE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN PARA DETECCIÓN DE REARREGLOS EN GENES, UN GEN CON REGIÓN PROMOTORA O GENES RNA NO CODIFICANTES**

ALK	BCL2	BCR	BRAF	BRCA1	BRCA2	CD74	EGFR	ETV4
ETV5	ETV6	EWSR1	EZR	FGFR1	FGFR2	FGFR3	KIT	KMT2A
MSH2	MYB	MYC	NOTCH2	NTRK1	NTRK2	NUTM1	PDGFRA	RAF1
RARA	RET	ROS1	RSPO2	SDC4	SLC34A2	TERC	TERT	TMPRSS2

## 2.2 CÁLCULO DE LA MUESTRA

Para conocer el número de muestra mínima necesaria de participantes de esta investigación para poder cumplir con nuestro objetivo descriptivo se realizó un proceso de dos pasos, siendo el primer paso un censo de pacientes con el diagnóstico de interés y posteriormente se realizó el cálculo de esta muestra.

Realizamos un censo interno con el número de pacientes atendidos anualmente con diagnóstico de cáncer de pulmón variedad de células no pequeñas, siendo este número de 47 pacientes. Posteriormente se estableció un periodo de 22 meses que corresponde al intervalo entre el inicio del periodo entre enero del 2021 hasta la finalización del proyecto en octubre del 2022.

Con la información mencionada, durante el periodo del estudio se estima un total de 72 pacientes que contarán con el diagnóstico requerido en atención en el Centro Universitario Contra el Cáncer. Al realizar esta estimación, realizamos el cálculo del tamaño de la muestra para estudios descriptivos con una población finita mediante la fórmula siguiente.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

Se contemplaron para esta investigación los siguientes parámetros:

- N: el tamaño de nuestra población finita durante el estudio (72 pacientes).
- p: el nivel de confianza estimado del 90%.
- q: como proporción de error o margen de error, establecido en 10%.
- z: nivel de confianza del 5%.

Tomando los parámetros ya mencionados, el tamaño muestral para realizar esta investigación es de un mínimo de 42 pacientes.

### **2.3 CONFIDENCIALIDAD**

Solamente el equipo de investigación tuvo acceso a la información obtenida del expediente clínico de los sujetos del estudio. Durante la investigación, los pacientes fueron identificados por su número de registro sin incluir sus nombres.

## **2.4 ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación se realizó conforme a los principios internacionales de ética en investigación, contemplándose el código de Nuremberg mediante el cual se buscó que los participantes en la investigación otorgaran su consentimiento voluntario para su participación y que conservaran su libertad de participar o no en este proyecto.

Además, se siguieron los preceptos de la declaración Helsinki en la que se buscó obtener un consentimiento informado del paciente para su participación, así como se mantuvo la libertad del individuo, señalando la existencia de potenciales condiciones adversas que afecten al participante en la investigación.

Por último, es pertinente mencionar la preservación de los principios bioéticos fundamentales en esta investigación, que son la autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

## **2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico de esta investigación siguió la estructura de los objetivos primarios de este proyecto. Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y las características clínicas de los pacientes que participaron en la investigación. Posteriormente, se realizó una descripción de la frecuencia de las alteraciones genómicas presentes en los participantes.

Se realizó una descripción entre las diferencias de proporciones de las alteraciones genómicas y las variables sociodemográficas, así como de los antecedentes patológicos de los pacientes. Se utilizó la prueba de Chi cuadrada para las variables categóricas y la prueba de t de Student para las variables numéricas, o U Mann-Whitney dependiendo su distribución. Para considerar

una distribución normal de las variables numéricas, se evaluó el histograma y el resultado de la prueba de Shapiro Wilk, el cual debió tener un valor de  $p \geq 0.05$ . Los resultados del análisis estadístico se consideraron estadísticamente significativos si el valor de  $p$  es menor a 0.05. Para los análisis propuestos, se utilizó el programa de análisis estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21.0.

### **3. RESULTADOS**

Se revisaron los expedientes clínicos de 53 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas atendidos en Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León dentro del periodo de enero del 2021 a septiembre del 2022. Los 53 pacientes revisados contaron con un análisis de secuenciación de nueva generación en biopsia sólida o líquida mediante la plataforma F1CDX, obteniendo resultados en 50 de los pacientes, siendo estos los incluidos en los resultados que se presentan a continuación. En los tres pacientes que no se obtuvieron resultados de SNG, esto se debió a pobre calidad de la muestra patológica para el análisis reportada en el resultado desde el sitio de interpretación y análisis.

#### **3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Del total de 50 pacientes con CPCNP, la edad media al diagnóstico fue de 65 años, con un rango de edad de 41 años hasta 87 años. El 54% (27) de los pacientes fueron de sexo masculino. El 8% (4) de los pacientes tuvieron el antecedente de familiar de primer grado con cáncer de pulmón. En otros antecedentes familiares oncológicos, el 24% (12) de los pacientes tienen algún familiar en primer o segundo grado con enfermedad neoplásica conocida.

De los antecedentes patológicos, existe el antecedente de tabaquismo en 54% (27) de nuestros pacientes, teniendo un índice paquetes/año  $\geq 20$  el 36% (18). El 22% (11) de los pacientes continúan con consumo activo de tabaco al momento del diagnóstico. El 46% de los pacientes reportan nunca haber consumido tabaco a lo largo de su vida.

Otros antecedentes patológicos descritos incluyen el consumo crónico de alcohol en el 18% (9) del total, hipertensión arterial en el 24% (12), diabetes mellitus tipo

2 en 24% (12), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el 12% (6), y antecedente de tuberculosis en 6% (3) de los pacientes.

Los pacientes evaluados fueron clasificados al momento de su diagnóstico de acuerdo con la clasificación TNM de la octava edición de la American Joint Committee of Cancer, con un estadio I en 10% (5), estadio II el 2% (1), estadio III el 4% (2), y estadio IV el 84% (42) de los pacientes. Al momento de la evaluación de los pacientes y de los resultados de secuenciación de nueva generación, los pacientes que inicialmente presentaron enfermedad en etapas tempranas o locorregionales, siendo el 16% (8) estadio I a III, presentaron progresión de la enfermedad locorregional o metástasis a distancia. De acuerdo con el estado funcional de los pacientes clasificado por la escala ECOG, se clasificaron como un 0 el 22% (11), con una clasificación de 1 en el 58% (29), 2 en el (14%) 7, y 3 en el 6% (3) al momento de establecerse el diagnóstico del CPCNP.

Las histologías del CPCNP presentes en los pacientes corresponden a adenocarcinoma en el 86% (43), espinocelular en el 12% (6), así como la presencia de histología sarcomatoide en el 2% (1) de los pacientes.

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMON DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad media al diagnóstico</b>	65 años
<b>Sexo, Masculino</b>	27 (54)
<b>Antecedentes Heredofamiliares Oncológicos</b>	
Familiar de 1° grado con Cáncer de Pulmón	4 (8)
Otros antecedentes de cáncer en familiar	12 (24)
<b>Antecedentes Personales Patológico</b>	
Antecedente de tabaquismo	27 (54)
Tabaquismo con índice paquetes/año $\geq$ 20	18 (36)
Tabaquismo activo	11 (22)
Consumo crónico de alcohol	9 (18)
Hipertensión arterial	12 (24)
Diabetes mellitus tipo 2	12 (24)

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	6 (12)
Tuberculosis	3 (6)
<b>Estadio al Diagnóstico*</b>	
IV	42 (84)
III	2 (4)
II	1 (2)
I	5 (10)
<b>Estado Funcional ECOG</b>	
0	11 (22)
1	29 (58)
2	14 (28)
3	3 (6)
<b>Variedad Histológica del CPCNP</b>	
Adenocarcinoma	43 (86)
Espinocelular	6 (12)
Sarcomatoide	1 (2)

---

\*Todos los pacientes presentaron enfermedad progresiva o metastásica al momento de la inclusión.

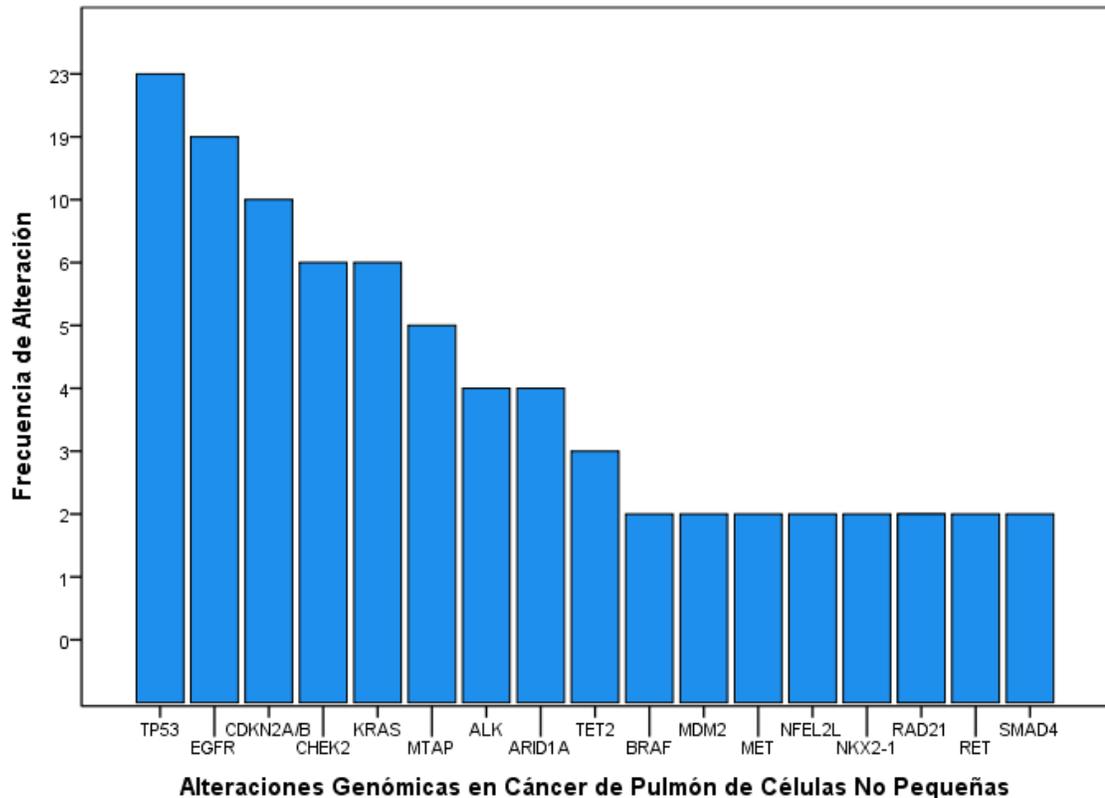
---

### 3.2 ALTERACIONES GENÓMICAS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Se realizó SNG mediante la plataforma FoundationOne CDx en el total de los pacientes incluidos en esta investigación. El análisis se realizó en la muestra de biopsia en el 54% (27), y en aquellos que no fue viable el análisis mediante esta modalidad, fue realizado una biopsia líquida incluyéndose el 46% (23) de los pacientes. Del total de análisis realizados, en una paciente se realizó SNG posterior a la progresión de una terapia dirigida para EGFR, con alteración en este gen previamente conocida.

Las alteraciones genómicas de mayor prevalencia encontradas en los pacientes con CPCNP mediante este método son las alteraciones de TP53 presentes en el 46% (23), siguiendo con EGFR en el 38% (19), CDKN2A/B en 20% (10), KRAS en 12% (6), CHEK2 en 12% (6) así como en MTAP con el 10% (5) de pacientes (Figura 1).

**FIGURA 1. FRECUENCIA DE ALTERACIONES GENÓMICAS PRESENTES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS (N=50).**



Otras alteraciones genómicas relevantes se presentaron con mejor frecuencia menor al 10% ocurrieron en ALK en un 8% (4), ARID1A en 8% (4) y TET2 en 6% (3). Se observaron con un 4% (2) de prevalencia alteraciones en RET, BRAF, MET, SMAD4, MDM2, SMARCA4, NKX2-1, RAD21 y NFEL2L.

Además, se mostraron otras alteraciones con una baja frecuencia, siendo del 2% (1), entre las que destacan ERBB2, NTRK, PTEN, STK11. El resto de las alteraciones se muestran en la tabla 4.

**TABLA 5. ALTERACIONES GENÓMICAS DE BAJA FRECUENCIA (2%) EN PACIENTES CON CPCNP**

ASXL1	GABRA6	NTRK1/2/3
AURKA	GATA6	PDGFRA
BCOR	GNAS	PIK3CA
BRCA1	KDM5A	PTEN
BRCA2	KDM6A	RARA
CCND3	KIT	RBM10
CDK4	MCL	SETD2
CDK6	MLL2	SMARCB1
CIC	MSH	STK11
ERBB2	MSH	TERT2
FANCL	NKFBIA	U2AF
FBXW7	NRAS	

### **3.3 ALTERACIONES DE GEN EGFR Y OTRAS DE ALTA RELEVANCIA EN PACIENTES CON CPCNP**

En 19 de los pacientes evaluados con CPCNP se presentó al menos una alteración de EGFR, en cinco pacientes se presentaron dos alteraciones, y en tres pacientes se presentaron tres alteraciones de EGFR (tabla 5).

Se presentaron un total de 9 diferentes alteraciones de EGFR, ya sea presentes como una única alteración, o en combinación a otras del mismo gen. Del total de alteraciones de EGFR, las más prevalentes fueron la delección del exón 19 en 58% (11), seguida de amplificación del EGFR en 32% (6) y mutación en L858R en 26% (5). Se presentaron en una sola ocasión el rearreglo del exón 25, la inserción de E709\_T710>D, la delección EGFRvIVa, mutaciones de L861R, L747V, y T790M, siendo esta última mutación detectada en una paciente con tratamiento dirigido para EGFR y estando en concomitancia con delección del exón 19 y a amplificación de EGFR.

**TABLA 5. DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES DE EGFR PRESENTES EN LOS PACIENTES CON CPCNP**

<b>Alteraciones de EGFR en CPCNP</b>	<b>n (%)</b>
<b>Pacientes con Alteraciones de EGFR</b>	
Delección del exón 19	11 (58)
Amplificación de EGFR	6 (32)
Mutación L858R	5 (26)
Delección EGFRvIvA	1 (5)
Inserción E709_T710>D	1 (5)
Rearreglo del exón 25	1 (5)
Mutación L861R	1 (5)
Mutación L747V	1 (5)
Mutación T790M*	
<b>Presencia de dos alteraciones de EGFR</b>	
Delección del exón 19 + amplificación EGFR	3 (15)
Mutación L858R + rearreglo del exón 25	1 (5)
L861R + L747V	1 (5)
<b>Presencia de tres alteraciones de EGFR</b>	
Delección del exón 19 + T790M + amplificación EGFR	1 (5)
Delección del exón 19 +EGFRvIvA + amplificación EGFR	1 (5)
*Presente en evaluación a la progresión a terapia dirigida para EGFR; CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas	

Las alteraciones del gen KRAS se presentaron en 12% (6) de pacientes, siendo la alteración G12C la más frecuente, presentándose 4 veces, y la alteración G12D y G12F se presentó en una sola ocasión. De las alteraciones del gen ALK, presentes en el 8% (4) de pacientes, se presentó fusión del gen en 3, y en 1 paciente se presentó un rearreglo del intrón 19. En cuanto a las mutaciones de MET (2), las presentes correspondieron a mutaciones del exón 14. Las alteraciones de RET (2) correspondieron a fusiones en KIF5B y SLC16A9. Se presentaron dos mutaciones BRAF, específicamente en V600E, y una amplificación de ERBB2.

### **3.4 ALTERACIONES GENÓMICAS Y SU RELACIÓN CON LOS ANTECEDENTES DE LOS PACIENTES CON CPCNP**

Se analizó la relación entre las seis alteraciones genómicas más prevalentes en los pacientes analizados conjunto con el sexo de los pacientes, antecedentes personales patológicos y no patológicos de los participantes para describir las diferencias de las alteraciones en nuestra población.

De acuerdo con el sexo de los pacientes, se evidenció una asociación del sexo femenino con mayor prevalencia de alteraciones de EGFR en comparación con el sexo masculino (56.5% vs 22%; P=0.013). Otra alteraciones genómica con mayor prevalencia en mujeres fue CDKN2A/B (26% vs 15%), observándose en hombres un mayor porcentaje en TP53 48% vs 43.5%), KRAS (15% vs 9%) y ALK (11% vs 4%), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 6).

**TABLA 6. CORRELACIÓN DEL SEXO DE LOS PACIENTES CON CPCNP Y LAS ALTERACIONES GENÓMICAS DE MAYOR PREVALENCIA**

Alteración en Gen	Sexo		Correlación*
	Masculino n= 27 (%)	Femenino n= 23 (%)	
<b>TP53</b>			
Positivo	13 (48)	10 (43.5)	
Negativo	14 (52)	13 (56.5)	0.741
<b>EGFR</b>			
Positivo	6 (22)	10 (56.5)	
Negativo	21 (78)	13 (43.5)	<b>0.013</b>
<b>CDKN2A/B</b>			
Positivo	4 (15)	6 (26)	
Negativo	23 (85)	17 (74)	0.480
<b>KRAS</b>			
Positivo	4 (15)	2 (9)	0.674
Negativo	23 (85)	21 (91)	
<b>ALK</b>			
Positivo	3 (11)	1 (4)	
Negativo	24 (89)	22 (96)	0.614

\*Las pruebas de correlación fueron realizadas mediante Chi cuadrada o Prueba Exacta de Pearson según corresponda.

Los pacientes con antecedente de un familiar en primer grado con cáncer de pulmón se analizaron de acuerdo con las alteraciones de mayor prevalencia. Se encontró una correlación de la presencia de alteraciones en ALK en pacientes con el antecedente mencionado en comparación con aquellos sin antecedentes de neoplasia pulmonar en primer grado (50% vs 4%; P=0.028). No se demostró relación de otras alteraciones genómicas con la presencia de un familiar de primer grado con neoplasia pulmonar (tabla 7).

**TABLA 7. CORRELACIÓN DE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE PULMÓN Y LAS ALTERACIONES GENÓMICAS DE MAYOR PREVALENCIA**

Alteración en Gen	Antecedente Familiar de Cáncer de Pulmón en 1° Grado		Correlación*
	Presente n=4 (%)	Ausente n=46 (%)	
<b>TP53</b>			
Positivo	1 (25)	22 (48)	0.614
Negativo	3 (75)	24 (52)	
<b>EGFR</b>			
Positivo	0 (0)	19 (41)	0.284
Negativo	4 (100)	27 (59)	
<b>CDKN2A/B</b>			
Positivo	1 (25)	9 (20)	1.000
Negativo	3 (75)	37 (80)	
<b>KRAS</b>			
Positivo	1 (25)	5 (11)	0.411
Negativo	3 (75)	41 (89)	
<b>ALK</b>			
Positivo	2 (50)	2 (4)	<b>0.028</b>
Negativo	2 (50)	44 (96)	

\*Las pruebas de correlación fueron realizadas mediante Chi cuadrada o Prueba Exacta de Pearson según corresponda.

De acuerdo con el estatus de consumo de tabaco se analizaron las principales alteraciones genómicas y su relación con los pacientes que presentan un alto consumo de tabaco representado por un índice paquetes/año  $\geq 20$ , en comparación con aquellos con menos de este consumo o que nunca han

consumido tabaco. En la población con un índice paquete/año  $\geq 20$  se observó mayor prevalencia de TP53 (50% vs 44%) y KRAS (22% vs 6%), en comparación con aquellos en quienes tienen menor consumo o nulo consumo de tabaco, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 8).

Se observó correlación en pacientes con menor o ausencia de tabaquismo con una mayor prevalencia de alteraciones en EGFR en comparación con aquellos con gran consumo de tabaco (50% vs 17%;  $P=0.020$ ). También se observó mayor frecuencia de alteraciones de CDKN2A/B (22% vs 17%) y ALK (9% vs 6%), sin poder comprobar diferencias entre ambas poblaciones.

**TABLA 8 . CORRELACIÓN DE LAS ALTERACIONES GENÓMICAS DE MAYOR PREVALENCIA CON PACIENTES GRANDES FUMADORES**

Alteración en Gen	Pacientes con tabaquismo con índice paquete/año $\geq 20$		Correlación*
	Presente n=18 (%)	Ausente n=32 (%)	
<b>TP53</b>			
Positivo	9 (50)	14 (44)	
Negativo	9 (50)	18 (56)	0.670
<b>EGFR</b>			
Positivo	3 (17)	16 (50)	
Negativo	15 (83)	16 (50)	<b>0.020</b>
<b>CDKN2A/B</b>			
Positivo	3 (17)	7 (22)	
Negativo	15 (83)	25 (78)	0.730
<b>KRAS</b>			
Positivo	4 (22)	2 (6)	
Negativo	14 (78)	30 (94)	0.171
<b>ALK</b>			
Positivo	1 (6)	3 (9)	
Negativo	17 (94)	29 (91)	1.000

\*Las pruebas de correlación fueron realizadas mediante Chi cuadrada o Prueba Exacta de Pearson según corresponda.

### **3.5 ALTERACIONES GENÓMICAS Y SU RELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD**

La variedad histológica más frecuente del CPCNP presente en esta investigación es el adenocarcinoma con un 86% (43) de los casos seguido de la variedad espinocelular con 12% (6) y con un caso de variedad sarcomatoide (tabla 9).

Las alteraciones en el TP53 se presentaron con mayor prevalencia en las histologías espinocelular con 67% en comparación con el adenocarcinoma con 42%. En el gen EGFR se observó positividad en el 42% de pacientes con adenocarcinoma, y en el 17% de ellos pacientes con variedad espinocelular. Las alteraciones KRAS y ALK estuvieron ausentes en la histología espinocelular, teniendo un 12% y 9% de prevalencia en adenocarcinoma, respectivamente. En el caso de la histología sarcomatoide, se observó la presencia de TP53, CKDN2AB y KRAS. No se documentaron diferencias significativas entre las alteraciones genómicas y las variedades histológicas en nuestra población.

**TABLA 9 . CORRELACIÓN DE LAS ALTERACIONES GENÓMICAS DE MAYOR PREVALENCIA CON DIFERENTES HISTOLOGÍAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

Alteración en Gen	Subtipo Histológico de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas y Alteraciones Genómicas de Mayor Prevalencia			Correlación*
	Adenocarcinoma n=43 (%)	Espinocelular n= 6 (%)	Sarcomatoide n=1 (%)	
<b>TP53</b>				
Positivo	18 (42)	4 (67)	1	0.141
Negativo	25 (58)	2 (33)	0	
<b>EGFR</b>				
Positivo	18 (42)	1 (17)	0	0.163
Negativo	25 (58)	5 (83)	1	
<b>CDKN2A/B</b>				
Positivo	8 (19)	1 (17)	1	0.481
Negativo	35 (81)	4 (83)	0	
<b>KRAS</b>				
Positivo	5 (12)	0 (0)	1	0.728
Negativo	38 (88)	6 (100)	0	
<b>ALK</b>				
Positivo	4 (9)	0 (0)	0	

Negativo	39 (91)	6 (100)	1	0.406
----------	---------	---------	---	-------

---

\*Se realizó la prueba de U de Mann-Whitney para cada una de las variables evaluadas.

---

#### 4. DISCUSIÓN

El análisis de las alteraciones genómicas en el cáncer de pulmón de células no pequeñas forma parte del abordaje estándar para la dirección pronóstica y terapéutica en los pacientes con esta enfermedad, surgiendo esta recomendación desde el año 2013.

En el transcurso de la última década, el descubrimiento de nuevas alteraciones genómicas y el diseño de tratamientos dirigidos a dichas alteraciones que otorgan beneficios oncológicos obliga a ampliar los métodos para el análisis genómico y en los últimos años se ha establecido la evidencia y recomendación de uso de secuenciaciones masivas, y dichos métodos van reemplazando a aquellos con los que se cuenta más accesibilidad, como son el uso de la IHQ o u otros de mayor precisión como son las recciones en cadena de polimerasa mediante técnica de Sanger para la detección de alteraciones conductoras frecuentes en CPCNP. 26-29 El uso de diversas plataformas de SNG están avaladas por guías nacionales e internacionales, lo cual las coloca en el panorama actual de abordaje diagnóstico.16,23

Los resultados de esta investigación nos muestran la prevalencia de las alteraciones genómicas más relevantes en los pacientes con CPCNP, dirigidos específicamente a la población atendida en el Centro Universitario Contra el Cáncer de la UANL. Las dos alteraciones más prevalente la mutación de TP53 estando presente en el 46% de los pacientes, seguida de las alteraciones en EGFR en el 38% de los pacientes, siendo esta de principal importancia debido a que es conocida como una de las alteraciones más frecuentes en los pacientes con el diagnóstico de CPCNP, además ser una de las alteraciones que guían la clasificación molecular de esta neoplasia.

Las frecuencia de las alteraciones de EGFR difiere entre poblaciones a nivel mundial. Es ya conocido el contraste que existe en la presencia de esta en poblaciones caucásicas donde se observa con una frecuencia aproximada de

9.8%, existiendo una clara diferencia a comparación con población de origen asiático, donde las frecuencias llegan hasta un 61%. 30-32

La variabilidad entre las distintas frecuencias de alteraciones EGFR tiene diferentes explicaciones. En cuanto a las diferencias con la población mundial existe evidencia de la asociación de la ancestralidad latinoamericana y nativo americana con las variaciones de EGFR pudiendo existir variantes alélicas germinales que aumenten las mutaciones de este gen.<sup>37</sup> Otras potenciales causas corresponden a los diferentes estilos de vida o exposición a factores de riesgo variables entre las poblaciones.

La información disponible en la población mexicana es relativamente reciente y presenta variabilidad en sus porcentajes. Reportes de alteraciones en EGFR mediante análisis SNG mediante biopsia líquida muestra una frecuencia de 16%. Estos resultados difieren de los mostrados por el mismo equipo en un centro nacional de referencia de atención a enfermedades respiratorias reportando un año posterior frecuencias alteraciones de EGFR de hasta un 29%.<sup>33-35</sup> En un centro oncológico nacional se reportó un 36% de prevalencia de esta alteración, la cual es lo.<sup>36</sup>

Las variaciones de EGFR mostrados en los diferentes reportes nacionales mexicanos, pueden ser conducidos por la naturaleza retrospectiva y exploratoria de los estudios realizados, con poblaciones potencialmente seleccionadas. No obstante, la alteración de EGFR constituye una de las más importantes variantes para la clasificación molecular y la elección de tratamiento en el CPCNP.

Al igual que en otras series nacionales, las alteraciones más frecuentes en EGFR corresponden a las deleciones del exón 19 y la mutación L858R del exón 21. No se encontró evidencia en nuestra población sobre la concomitancia de dos o hasta tres alteraciones EGFR en pacientes que nunca habían recibido tratamiento.

Srá necesario concretar esfuerzos en México para realizar las evaluaciones genómicas de manera prospectiva y de manera multicéntrica, representando así la diversidad de la población de nuestro país.

El 68% de los pacientes evaluados en nuestra población de estudio presentan una alteración genómica considerada conductora de CPCNP, y que además es susceptible a terapia dirigida aprobada en la actualidad. Las alteraciones además de las EGFR mencionadas, incluyen KRAS G12C 8% (4), ALK 8% (4), MET exón 14 en 4% (2), fusión de RET 4% (2), BRAFV600E 4% (2) y ERBB2 con 2% (1).

Es de gran relevancia hacer mención sobre las terapias que actualmente están aprobadas por organismos internacionales con la FDA y la NCCN, debido a que con los análisis de SNG se han revelado otros blancos terapéuticos con terapias ya desarrolladas para el CPCNP. El total de las mutaciones accionables no se incluyen de manera rutinaria en paneles de mutación convencionales, ya que incluyen solo EGFR, ALK, ROS y MET, y en el caso de nuestra población el resto de las alteraciones corresponde a un 18% de pacientes que puedan ser potenciales candidatos a terapias dirigidas.<sup>39</sup>

En los resultados presentados, se muestra concordancia de la correlación del sexo femenino con las alteraciones EGFR, así como la ausencia o escaso tabaquismo a mayor prevalencia de esta alteración.

Es de gran interés la correlación entre la alteración de ALK con la mayor frecuencia de CPCNP en familiares de primer grado. Recientemente se han descrito los esfuerzos por explicar la alta asociación de cáncer de pulmón entre los miembros de una familia, estando descritos factores de riesgo que son compartidos entre los integrantes de las familias como lo son el consumo de tabaco ya sea de manera activa o pasiva, hábitos sedentarios, vivienda en sitios de riesgo entre otros factores. A pesar de la evidencia previamente descrita, con los nuevos métodos de evaluación de genes, se han propuesto y correlacionado alteraciones genómicas con agregación familiar del CPCNP entre las que destacan mutaciones EGFR T790M, TP53 (en síndrome de Li-Fraumeni), BRCA, ERBB2 y YAP1.<sup>39,40</sup> Las fusiones de ALK no se muestran como alteraciones

propuestas a agregación familiar con alta sospecha de ser un factor hereditario de CPCNP.

La histología más frecuente corresponde al adenocarcinoma con el 86% del total de los pacientes, y en esta histología se observó una alta frecuencia de alteraciones EGFR con 42%, KRAS con 12% y ALK con 9%, en comparación con la histología espinocelular donde solo se observó alteración de EGFR se en 17%. Del paciente con histología sarcomatoide es de interés conocer que presenta la alteración KRAS G12C. Las diferentes histologías presentan frecuencias de alteraciones conductoras de enfermedad como blancos terapéuticos con mayor prevalencia en EGFR, sin que en esta revisión se pudieran comprobar diferencias estadísticamente significativas.

El presente estudio representa una muestra de la población con CPCNP del Centro Universitario contra el Cáncer, la cual tuvo acceso a un estudio de secuenciación de nueva generación y los resultados han sido interpretables. La utilidad de los resultados de este estudio puede limitarse por dos factores de gran relevancia. Uno de los factores es la naturaleza ambispectiva del estudio, que en su fracción retrospectiva la población pudiera no ser la adecuada para representar completamente a la población.

La segunda limitante de gran relevancia es el número de participantes. A pesar de que se cumplió con el tamaño de la muestra mínimo para representar a la población, la naturaleza exhaustiva del análisis de SNG nos obliga en el futuro a aumentar el número de pacientes incluidos en los estudios descriptivos que incluyan diferentes alteraciones genómicas, con el fin de tener una descripción mayor y dilucidar con claridad la baja frecuencia o no de aquellas alteraciones con 10% o menos de prevalencia en la población.

Esta investigación nos aporta un panorama real y amplio sobre las alteraciones genómicas que se están observando en la población que atendemos en nuestro centro de atención, revelando otras alteraciones conductoras susceptibles de tratamiento que no son detectadas con paneles convencionales.

Además, se revelan variantes en los genes conductores que no son evaluados de manera rutinaria, los cuales en su exploración y documentación pudieran estarse desarrollando nuevas terapias blanco, o algunas de ellas ya se encuentren en ensayos en fases tempranas.<sup>42</sup>

Otra de las fortalezas es la aplicabilidad de los resultados mostrados. Se evidencia la necesidad de paneles ampliados para el análisis las alteraciones genómicas más frecuentes de nuestra población, ya sea mediante la modificación de métodos convencionales y ya utilizados, o por el convencimiento y concientización de la necesidad de SNG hacia aquellos lectores a los que lleguen los resultados mostrados previamente.

Por último, la variabilidad de los resultados y la concomitancia de las mutaciones observadas, podrá dar paso a la discusión de los resultados de estos análisis mediante comités moleculares de tumores para dar una atención personalizada a cada uno de los pacientes con CPCNP.

## 5. CONCLUSIÓN

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas del Centro Universitario contra el Cáncer presentan alta prevalencia de alteraciones genómicas en TP53, EGFR, KRAS, CDKN2A/B y ALK. Además, se evidenció la prevalencia de alteraciones genómicas accionables (ERBB, MET, BRAFV600E, RET) de las cuales existen actualmente recomendaciones de tratamiento dirigido y de las cuales no existe evidencia previa de la presencia de las alteraciones mencionadas en nuestra región.

Los resultados presentados revelan la necesidad de contar con análisis de SNG en nuestra población para pacientes con CPCNP para poder evaluar no solo la presencia de las alteraciones genómicas, sino también de las variantes que pueden involucrar a cada gen, siendo estas cruciales para el pronóstico o tratamiento.

A pesar de la naturaleza descriptiva de esta investigación, se muestran los potenciales terapéuticos de la detección de las alteraciones conductoras con terapias blanco desarrolladas, así como el valor pronóstico de otras alteraciones presentes en el análisis.

En función de obtener una mejor descripción del perfil molecular del CPCNP de nuestra población proponemos el análisis genómico multicéntrico en el país para obtener la prevalencia de alteraciones conductoras, alteraciones con valor pronóstico y sus variaciones con el objetivo de obtener un perfil molecular sólido de la población mexicana.

## REFERENCIAS

1. The Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2018. Accessed October 2, 2020. <https://gco.iarc.fr/>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
3. Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Aldaco F, et al. Lung Cancer in Mexico. *J Thorac Oncol.* 2019;14(10):1695-1700. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.018
4. International Agency for Research of Cancer. México Fact Sheet, Globocan 2018. México Fact Sheet, Globocan 2018. Published 2020. Accessed October 5, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
5. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer\*. *Chest.* 2003;123(1):21S-49S. doi:10.1378/chest.123.1\_suppl.21S
6. Araujo LH, Horn L, Merritt RE, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP. Cancer of the Lung: Non-Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. In: *Abeloff's Clinical Oncology.* Vol 1. Sixth Edition; 2020.
7. Travis WD. PATHOLOGY OF LUNG CANCER. *Clin Chest Med.* 2002;23(1):65-81. doi:10.1016/j.ccm.2011.08.005
8. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-1260. doi:10.1097/JTO.0000000000000630
9. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *The Lancet.* 2011;378(9804):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(11)60165-7
10. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):605-644. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001
11. Husain AN. The Lung. In: *Robbins & Cotran. Pathologic Basis of Disease.* Tenth Edition. Elsevier; 2021:673-729.

12. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005;40(2):90-97. doi:10.1053/j.ro.2005.01.001
13. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1367-1380.
14. Sholl LM. Biomarkers in Lung Adenocarcinoma: A Decade of Progress. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(4):469-480. doi:10.5858/arpa.2014-0128-RA
15. Travis W, Brambilla E, Burke A. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press; 2015.
16. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 8.2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) presented at: September 15, 2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
17. Gerson R, Zatarain-Barrón ZL, Blanco C, Arrieta O. Access to lung cancer therapy in the Mexican population: Opportunities for reducing inequity within the health system. *Salud Pública México.* 2019;61(3, may-jun):352. doi:10.21149/10118
18. Olausson KA, Postel-Vinay S. Predictors of chemotherapy efficacy in non-small-cell lung cancer: a challenging landscape. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2004-2016. doi:10.1093/annonc/mdw321
19. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and Genomic Profiling of Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1039-1049. doi:10.1200/JCO.2012.45.3753
20. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013;31(11):1023-1031. doi:10.1038/nbt.2696
21. FOUNDATION MEDICINE INC. Technical Specifications FOUNDATIONONE CDX. Published online September 2020. Accessed June 19, 2020. [https://assets.ctfassets.net/w98cd481qyp0/YqqKHqQmFeqc5ueQk48w/0a34fcdaa3a71dbe460cdcb01cebe8ad/F1CDx\\_Technical\\_Specifications\\_072020.pdf](https://assets.ctfassets.net/w98cd481qyp0/YqqKHqQmFeqc5ueQk48w/0a34fcdaa3a71dbe460cdcb01cebe8ad/F1CDx_Technical_Specifications_072020.pdf)

22. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov.* 2017;7(6):596-609. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-1337
23. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29:iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
24. Alatorre-Alexander JA, Santillán-Doherty P, Martínez-Barrera LM, Rodríguez-Cid JR, Sánchez-Ríos CP. Descripción clínico-epidemiológica y molecular del cáncer de pulmón en un centro de referencia nacional. *NCT Neumol Cir Tórax.* 2019;78(4):356-362. doi:10.35366/NT194D
25. Barojas-Aguilar, S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco.* 2005;11:333-338.
26. Campos-Parra AD, Cruz-Rico G, Arrieta, O. Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2012;11(1):35-44.
27. Matsubara T, Nakajima E, Namikawa H, Ono S, Takada I, Ohira T, Morishita Y, Miyazaki T, Furukawa K, Ikeda N. Investigation of EGFR mutations in non-small cell lung cancer usually undetectable by PCR methods. *Mol Clin Oncol.* 2022 Jan;16(1):15. doi: 10.3892/mco.2021.2447.
28. Heppner DE, Beyett TS, Eck MJ. A driving test for oncogenic mutations. *J Biol Chem.* 2019 Jun 14;294(24):9390-9391. doi: 10.1074/jbc.H119.009452.
29. Inoue Y, Shiihara J, Miyazawa H, Ohta H, Higo M, Nagai Y, Kobayashi K, Saijo Y, Tsuchida M, Nakayama M, Hagiwara K. A highly specific and sensitive massive parallel sequencer-based test for somatic mutations in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2017 Apr 27;12(4):e0176525. doi: 10.1371/journal.pone.0176525.
30. Skov BG, Høgdall E, Clementsen P, Krasnik M, Larsen KR, Sørensen JB, Skov T, Mellempgaard A. The prevalence of EGFR mutations in non-small cell lung cancer in an unselected Caucasian population. *APMIS.* 2015 Feb;123(2):108-15. doi: 10.1111/apm.12328

31. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, Ficker JH, Brueckl WM, Gschwendtner A, Gattenloehner S, Fuchs FS, Schulz C, Rieker RJ, Hartmann A, Ruemmele P, Dietmaier W. EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice. *Br J Cancer*. 2013 Oct 1;109(7):1821-8. doi: 10.1038/bjc.2013.511
32. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, Heeroma K, Itoh Y, Cornelio G, Yang PC. 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*. 2014 Feb;9(2):154-62. doi: 10.1097/JTO.000000000000033.
33. José Fabián Martínez-Herrera, Luis Martínez-Barrera, Jeronimo Rafael Rafael Rodriguez Cid, Carla Paola Sánchez-Ríos, Mario Alberto Sanchez-Prieto, Rodrigo Rodrigo Flores-Mariñelarena, Raul Alejandro Andrade Moreno, Julia Angelina Saenz-Frias, and Jorge Alatorre-Alexander. Molecular characterization of patients with advanced lung adenocarcinoma at diagnosis with next generation sequencing by liquid biopsy in the Mexican population. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15\_suppl, e21511-e21511 DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e21511
34. Sánchez-Ríos CP, Flores-Soto MR, Rodríguez-Cid, JR, Martínez-Barrera LM, Santillán-Doherty, P, Alatorre-Alexander, JA. Perfil molecular tumoral del cáncer de pulmón medido por secuenciación de nueva generación. *Neumología y Cirugía de Tórax*. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2020; 79(1):17-25. doi: 10.35366/93425
35. Sánchez-Ríos CP, Alatorre-Alexander, JA, Flores-Soto MR. Journal of Thoracic Oncology. P2.10 Mutational EGFR Profile in Mexican Patients with Pulmonary Adenocarcinoma Measured by New Generation Sequencing (NGS). *Journal of Thoracic Oncology*. 2019; 14(11), Supplement 2, S1188. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.09.173>
36. Hernández-Pedro N, Soca-Chafre G, Alaez-Versón C, Carrillo-Sánchez K, Aviles-Salas A, Vergara E, Arrieta O. Mutational profile by targeted next

generation sequencing of non-small cell lung cancer in the Mexican population. *Salud Publica Mex.* 2019;61:308-317. <https://doi.org/10.21149/10113>

37. Jian Carrot-Zhang, Giovanny Soca-Chafre, Nick Patterson, Aaron R. Thorner, Anwasha Nag, Jacqueline Watson, Giulio Genovese, July Rodriguez, Maya K. Gelbard, Luis Corrales-Rodriguez, Yoichiro Mitsuishi, Gavin Ha, Joshua D. Campbell, Geoffrey R. Oxnard, Oscar Arrieta, Andres F. Cardona, Alexander Gusev, Matthew Meyerson; Genetic Ancestry Contributes to Somatic Mutations in Lung Cancers from Admixed Latin American Populations. *Cancer Discov* 1 March 2021; 11 (3): 591–598. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1165>

38. Majeed, U., Manochakian, R., Zhao, Y. et al. Targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: current advances and future trends. *J Hematol Oncol* 14, 108 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01121-2>

39. de Alencar VTL, Formiga MN, de Lima VCC. Inherited lung cancer: a review. *Ecancermedicalscience.* 2020 Jan 29;14:1008. doi: 10.3332/ecancer.2020.1008

40. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett.* 2017 Feb;13(2):535-542. doi: 10.3892/ol.2016.5518. Epub 2016 Dec 20.

41. Stencel K, Chmielewska I, Milanowski J, Ramlau R. Non-Small-Cell Lung Cancer: New Rare Targets-New Targeted Therapies-State of The Art and Future Directions. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 12;13(8):1829. doi: 10.3390/cancers13081829.