

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“ALTERACIONES GENÓMICAS CONCURRENTES EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS CON MUTACIÓN DE EGFR”

POR

DR. ROBERTO ADRIÁN REYNA DE LA GARZA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
SUB-ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

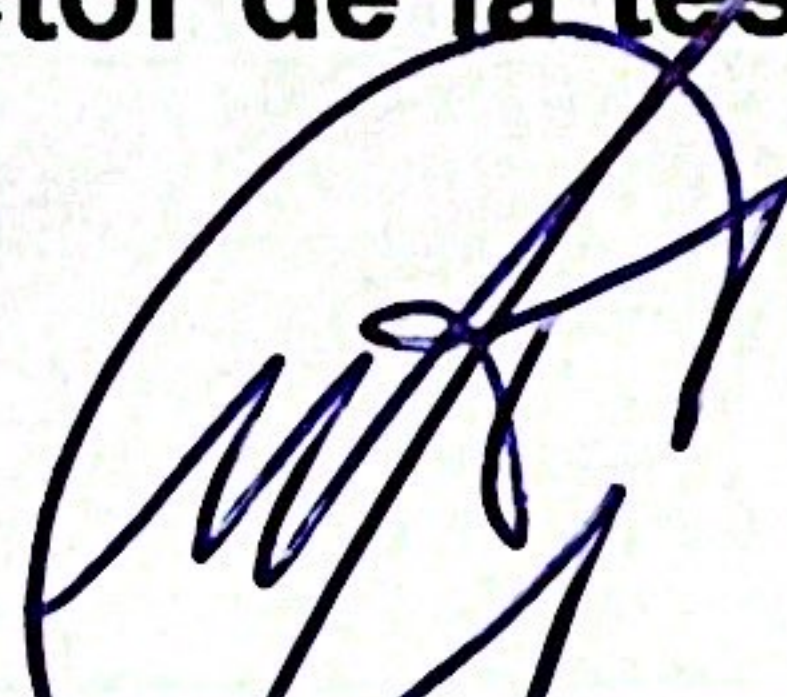
DICIEMBRE, 2023

“ALTERACIONES GENÓMICAS CONCURRENTES EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS CON MUTACIÓN DE EGFR”

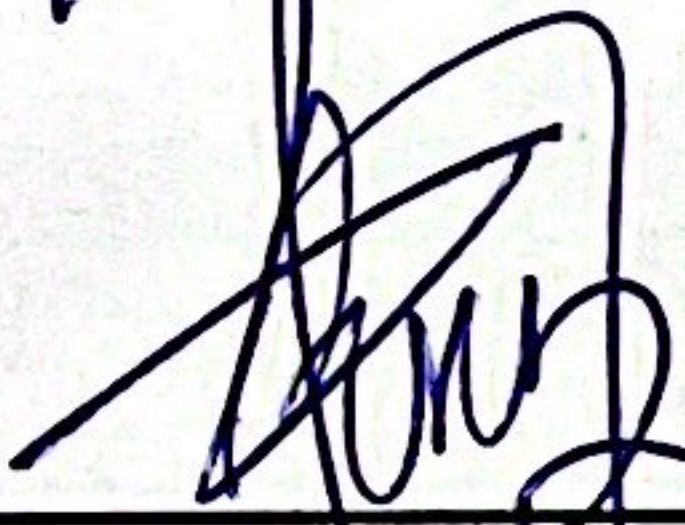
Aprobación de la tesis:



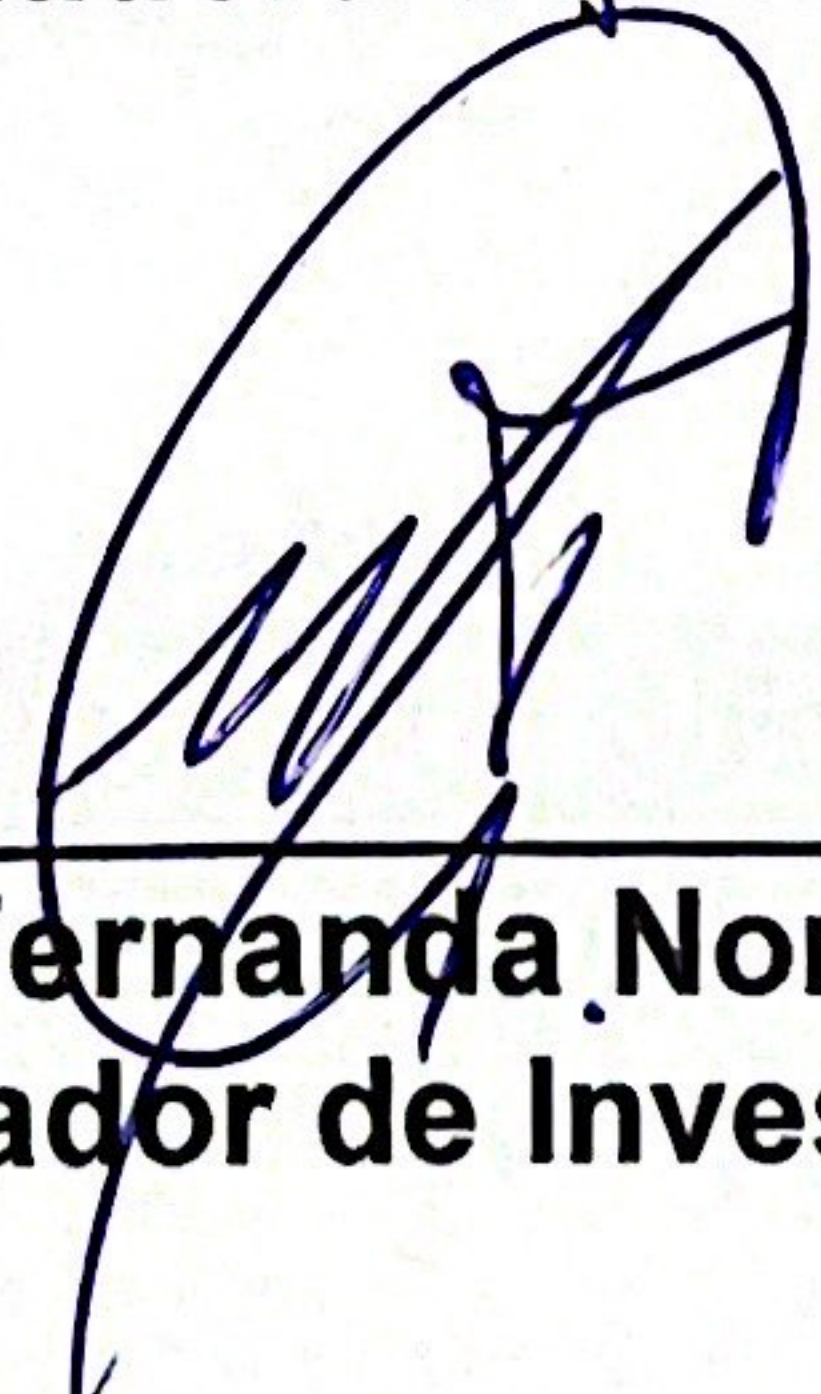
Dr. Víctor Manuel Oyervides Juárez
Director de la tesis



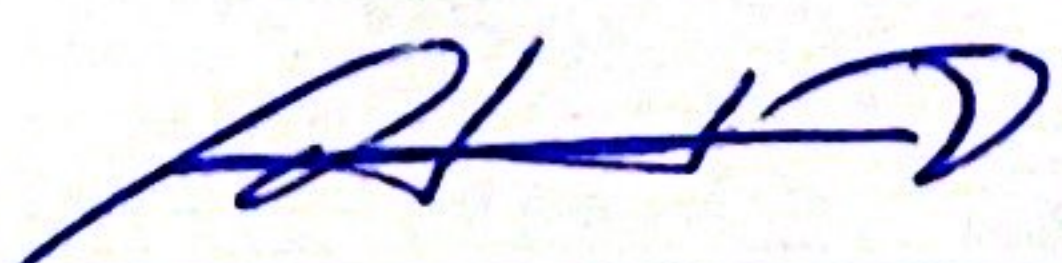
Dra. María Fernanda Noriega Iriondo Juárez
Co-Directora de la tesis



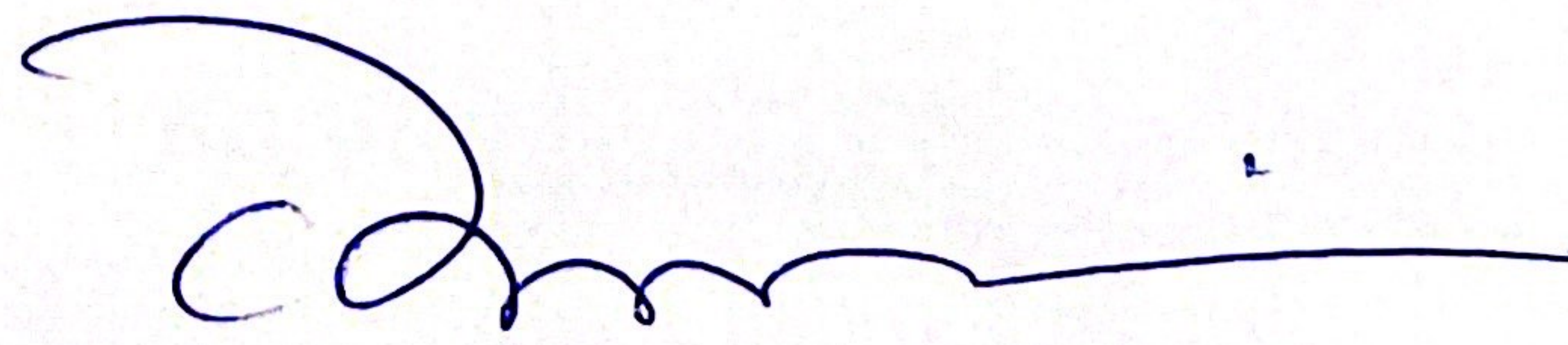
Dra. Daneli Ruiz Sánchez
Coordinadora de Enseñanza



Dra. María Fernanda Noriega Iriondo
Coordinador de Investigación



Dr. med Oscar Vidal Gutiérrez
Jefe del Servicio de Oncología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Meritxell, quien ha estado presente apoyándome durante mi formación como oncólogo médico; a quien admiro por su compromiso y dedicación, significando en inspiración y ejemplo sobre profesionalismo y entrega

A mis padres, Juan José y Patricia, quienes han sido pieza clave en mi formación tanto personal como profesional como médico. A mis hermanas, Irlanda y Karla, presentes en cada etapa importante de mi vida, enseñándome que ninguna meta es inalcanzable.

A mi director de tesis, el Dr. Víctor Manuel Oyervides Juárez, quien me apoyo desde la concepción de la pregunta de investigación hasta su terminación compartiendo de su tiempo y conocimiento en el campo de oncología torácica.

A la Dra. María Fernanda Noriega Iriondo, co-directora de esta tesis quien ayudo a que ésta fuera llevada a cabo con ética y calidad.

Al Dr. med Oscar Vidal Gutiérrez, jefe del departamento de oncología quien nos brindó un espacio humano y académico para su realización.

Por último y no menos importante, a cada uno de los pacientes y familiares que son atendidos diariamente en nuestro centro, depositando su completa confianza y esperanza en nuestras manos.

Contenido

CAPÍTULO I	8
RESUMEN	8
CAPÍTULO II	11
INTRODUCCIÓN	11
2.1 Planteamiento del problema.....	11
2.2 Justificación.....	17
2.3 Pregunta de investigación	18
2.4 Objetivo principal.....	18
2.5 Objetivos específicos	18
2.6 Hipótesis nula (H0).....	19
2.7 Hipótesis alterna (H1).....	19
CAPÍTULO III	20
MATERIAL Y MÉTODOS	20
3.1 Diseño del estudio.....	20
3.2 Fundamento para el tamaño de la muestra.....	21
3.3 Criterios de inclusión	21
3.4 Criterios de exclusión	22
CAPÍTULO IV	23
VARIABLES POR ESTUDIAR.....	23
CAPÍTULO V	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	26
5.1 Leyes y regulaciones.....	26
5.2 Consentimiento informado	26
5.3 Comité de ética	26
5.4 Mecanismos de confidencialidad	26
CAPÍTULO VI	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
CAPÍTULO VII	28
RESULTADOS	28
CAPÍTULO VIII.....	36
DISCUSIÓN.....	36
CAPÍTULO IX.....	41
CONCLUSIÓN.....	41

CAPÍTULO X.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	42
CAPÍTULO XI.....	45
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	45

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1	
Variables demográficas de sujetos con CPCNP con mutación en EGFR	28
Tabla 2	
Sitios metastásicos identificados al momento del diagnóstico.....	30
Tabla 3	
Alteraciones genómicas identificadas en EGFR	31
Tabla 4	
Proporción de alteraciones genómicas en genes distintos a EGFR	32
Tabla 5	
Tratamiento recibido	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1	
Proporción de mutaciones conductoras reportadas por NGS	29
Figura 2	
Frecuencia de co-mutaciones de interés clínico	33
Figura 3	
Frecuencia de pacientes según el número de co-mutaciones reportadas	34

LISTA DE ABREVIATURAS

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas

EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor* (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico)

TKI: *Tyrosine Kinase Inhibitors* (Inhibidores de tirosin cinasa)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reacción en cadena de la polimerasa)

ASCO: *American Society of Clinical Oncology* (Sociedad Americana de Oncología Clínica)

NGS: *Next Generation Sequencing* (Secuenciación de nueva generación)

TMB: *Tumoral Mutational Burden* (Carga Mutacional Tumoral)

SNC: Sistema Nervioso Central

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

CAPÍTULO I

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la segunda neoplasia más diagnosticada. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el más frecuente, el cual comprende un grupo heterogéneo de enfermedades distinguidas por múltiples alteraciones moleculares oncogénicas que resultan en un comportamiento clínico, pronóstico y tratamiento diferente. La mutación oncogénica conductora más frecuente es la alteración en el gen de EGFR, un receptor de crecimiento epidérmico implicado en vías de crecimiento y proliferación celular. Cuando existe alguna mutación en EGFR, éste es activado de manera constitutiva, favoreciendo el desarrollo del cáncer de pulmón. Se han reconocido múltiples tipos de mutaciones en EGFR, que resultan en sensibilidad variable a los tratamientos con agentes inhibidores de tirosin cinasa (TKI). A la par de la mutación en EGFR pueden existir múltiples alteraciones genómicas en otros genes de forma simultánea que pudieran estar relacionados a resistencia al tratamiento con TKI. La secuenciación genética masiva de nueva generación (NGS) permite determinar en una muestra de tejido tumoral o sangre la presencia de mutación en EGFR, así como otros genes potencialmente implicados en la patogenia del cáncer.

Realizamos un estudio retrospectivo con una muestra de pacientes consecutivos atendidos en la consulta externa de Oncología del Centro Universitario Contra el Cáncer con diagnóstico de CPCNP avanzado. Se seleccionaron únicamente

aquellos pacientes que ya cuentan con resultado de secuenciación genética en su expediente. Identificamos 66 sujetos con resultado de NGS, 23 de ellos con mutación en EGFR. El 58% de la población fue de sexo femenino, 87% de los sujetos sin historia de tabaquismo. El principal sitio de metástasis fue hueso en el 56.5%, seguido en orden de frecuencia la pleura, ganglios linfáticos regionales y pulmón contralateral en 52.2%, 47.8% y 43.5%, respectivamente. La mutación de EGFR más común fue la delección del exón 19 en el 54.2% de la población, seguida de la mutación en L858R del exón 21. Identificamos 3 sujetos con mutaciones no comunes (12.5%).

Todos los sujetos presentaron al menos una co-mutación en un gen distinto a EGFR. La alteración genómica concurrente más frecuente fue la mutación de TP53 en 14 sujetos. 54.2% de la población presento ≥ 3 o más co-mutaciones, mientras que solo el 29.2% tiene ≥ 4 mutaciones concurrentes. La mayoría de los pacientes fueron tratados en primera línea con TKI de primera generación como gefitinib o erlotinib.

La media de sobrevida libre de progresión (SLP) para la población total fue de 11 meses. 36% de los sujetos presentaron progresión a sistema nervioso central como primer evento de progresión. Encontramos una tendencia de presentar una media de SLP menor en los pacientes con mayor número de mutaciones concurrentes. La SLP en los pacientes con ≥ 3 co-mutaciones fue de 6.5 meses en comparación 14.25 meses en aquellos con 1-2 mutaciones, $p=0.059$.

Conclusión: En pacientes con CPCNP avanzado atendidos en el servicio de Oncología del Hospital Universitario la mutación en EGFR es la alteración genómica más frecuente. Existe un espectro variable de comportamiento clínico y pronóstico en este grupo de pacientes. La presencia de mutaciones concurrentes a la mutación en EGFR pudiera ser un mecanismo de resistencia al tratamiento estándar con peor pronóstico. Se requieren estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 Planteamiento del problema

El cáncer de pulmón es la segunda neoplasia con mayor número de casos nuevos a nivel mundial, superado únicamente por el cáncer de mama. En el último registro global de incidencia y mortalidad, el cáncer de pulmón represento el 11.4% de todos los diagnósticos oncológicos contribuyendo con 2,206,771 nuevos casos en el año 2020. En términos de mortalidad ocupa el primer lugar con 1,796,144 muertes por cáncer en el mismo año, representando el 18% de todas las muertes asociadas a cáncer a nivel mundial. ¹

En México el cáncer pulmonar se encuentra ubicado como el séptimo cáncer más comúnmente diagnosticado, no obstante, es reconocido como la cuarta causa de muerte por cáncer. En las últimas décadas se ha documentado una disminución en su mortalidad de un 41% en hombres y de hasta 20% en mujeres. Actualmente en nuestro país, el cáncer de pulmón es responsable del 7.9% de muertes por cáncer. ^{2,3} Si bien la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón han disminuido en países desarrollados, éstos continúan con tendencia al alza en países de bajo desarrollo. ⁴ Esta disparidad entre países según su índice de desarrollo es multifactorial, sin embargo, se debe en gran medida a dos factores predominantes ligados estrechamente al estado socioeconómico. El tabaquismo, reconocido como el principal factor de riesgo y responsable del 95-90% de los casos. Este hábito es más prevalente en países con bajo nivel de desarrollo en comparación con países

de alto desarrollo en donde se han adoptado mejor las iniciativas para el cese del tabaquismo. ^{5,6} Así mismo, la mejoría en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón observada en países desarrollados está fuertemente asociado a la implementación de nuevas estrategias en su diagnóstico y tratamiento, que desafortunadamente se encuentran fuera de del alcance de muchos pacientes por su alto costo y poca accesibilidad.

Históricamente, el cáncer de pulmón se ha clasificado de acuerdo con morfología en dos principales tipos histológicos: el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). El CPCNP es responsable del 85% de los casos, mientras que el 15% restante se trata de CPCP. Tomando en cuenta su célula de origen, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es a su vez subclasificado en tres subtipos histológicos: adenocarcinoma, carcinoma escamoso o espinocelular y carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma surge a partir del epitelio glandular normal del pulmón y es el subtipo más común, representando casi el 40% de los casos. ^{4,7}

Si bien la clasificación histológica del cáncer de pulmón continúa siendo de valor, actualmente se reconoce que el cáncer de pulmón comprende un grupo heterogéneo de entidades patológicas con variabilidad molecular dentro de un mismo subtipo. ^{4,8} Las mutaciones oncogénicas o mutaciones conductoras son alteraciones genómicas implicadas en el desarrollo del cáncer de pulmón a partir de células sanas, por medio de mecanismos moleculares involucrados en la supervivencia y proliferación celular acelerada. Su descubrimiento ha permitido

caracterizar de mejor manera el origen y patogenicidad del cáncer de pulmón.⁹ Muchas de estas alteraciones genómicas además de funcionar como biomarcadores de pronóstico tienen también un rol como marcador predictivo de respuesta a tratamiento con agentes terapéuticos capaces de activar o inhibir su funcionamiento mediante terapia dirigida a dicho blanco accionable.

La mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), es una de las principales alteraciones genómicas observadas en el cáncer de pulmón. El EGFR es un receptor transmembrana de tipo tirosin cinasa de la familia de receptores *erbB* que se encuentra expresado en células normales de diferentes tejidos, en donde tiene actividad trófica al promover el crecimiento y proliferación celular.¹⁰ La sobreexpresión o mutación en EGFR se encuentra implicada en la patogénesis del cáncer pulmonar. Al unirse con su ligando, el EGFR sufre cambios conformacionales y fosforilación de su dominio intracelular. Estos cambios llevan a proliferación y mantenimiento celular por inhibición de vías implicadas en la apoptosis, asociándose a una menor sensibilidad al tratamiento estándar con quimioterapia y por consecuencia una menor supervivencia.¹¹

La prevalencia de mutación en EGFR no es uniforme a nivel mundial. Existe variación en la proporción de pacientes con esta alteración de acuerdo con las distintas características de la población a estudiar. Primeramente, se ha documentado que la mutación en EGFR es cinco veces más prevalente en población no fumadora a comparación de personas con tabaquismo activo o historia de consumo de tabaco.¹² Así mismo, existe mayor prevalencia de mutación en

EGFR en población asiática y en el sexo femenino, alcanzando una prevalencia tan alta como 68% en la población asiática no fumadora. En el Instituto Nacional de Cancerología en México, realizaron un estudio observacional retrospectivo incluyendo a 1,104 pacientes con CPCNP. Este estudio documentó la presencia de mutación en EGFR en un 29.6% en la población general, esta prevalencia fue mayor en mujeres que en hombres, identificándose en un 38.8% y 18.7%, respectivamente. ¹³

Existen múltiples alteraciones genómicas en EGFR reconocidas capaces de aumentar su actividad. Las mutaciones más comunes son la delección del exón 10 (*ex19del*) y la sustitución de L858R en el exón 21, comprendiendo alrededor del 90% de los casos de CPCNP con mutación en EGFR, las cuales predicen respuesta a la terapia con inhibidores de tirosin cinasa (*Tyrosine kinase inhibitors*, TKI por sus siglas en inglés). ¹⁴ El resto de las mutaciones son consideradas como poco comunes, con diferentes sensibilidades al tratamiento con TKI clásicos como erlotinib y gefitinib. Dentro de este grupo se encuentra la inserción en el exón 20 (*20ins*) y la mutación T790M, esta última es identificada con mayor frecuencia posterior al tratamiento con TKI de primera y segunda generación como mecanismo de resistencia adquirida al tratamiento. También han sido reportadas otras mutaciones poco comunes como *G719X*, *L861Q* y *S768I* con sensibilidad variable al tratamiento. ¹⁵ Es importante reconocer que estas mutaciones no son mutuamente excluyentes. Al coexistir de manera simultánea se denominan mutaciones complejas. ¹⁶

Las mutaciones en EGFR pueden presentarse de manera concurrente con alteraciones genómicas en otros factores oncogénicos ya conocidos tales como *TP53*, *RB1*, *MET* o *ERBB2*. Cuando estos fenómenos ocurren de forma simultánea los pacientes presentan menor supervivencia libre de progresión.^{15,17} En un estudio reciente realizado con 111 pacientes latinoamericanos con diagnóstico de CPCNP con mutación en EGFR, Heredia y colaboradores identificaron que el 68.3% de los sujetos tenían 3 o más co-mutaciones, mientras que el 31% tenían entre una y dos alteraciones genómicas concurrentes. En este estudio, la mutación del gen *TP53* fue la alteración genómica concurrente más común, impactando de manera negativa la supervivencia libre de progresión. Así mismo, el grupo de pacientes con más de dos co-mutaciones presentó una menor supervivencia libre de progresión en comparación al grupo con menor número de mutación concurrentes.¹⁸

En acuerdo con las guías internacionales de tratamiento de CPCNP, la guía de nuestro país recomienda que se determine la presencia de las diferentes mutaciones conductoras (EGFR, ALK, ROS1, entre otras) en todo paciente con enfermedad avanzada. La identificación de estos blancos terapéuticos permite implementar una terapia de medicina de precisión, mejorando el desenlace clínico.

4,19,20

En la práctica clínica, el estado de mutación de EGFR puede ser determinado de dos maneras principales: tinción de inmunohistoquímica o estudio molecular por medio de ampliación de ADN con técnica de la reacción en cadena la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR por sus siglas en inglés). Si bien, la

determinación de EGFR por inmunohistoquímica es factible, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), en conjunto con el Colegio Americano de Patólogos y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón, recomiendan que ésta sea determinada por medio de estudio molecular con PCR. En este aspecto, se favorece el uso de ensayos de secuenciación masiva de ADN, conocido también como paneles genéticos múltiples o secuenciación masiva de nueva generación (*Next Generation Sequencing*, NGS por sus siglas en inglés).²¹

La secuenciación masiva permite identificar en un ensayo único la presencia de múltiples alteraciones genómicas en el tejido tumoral obtenido por biopsia, resección o en una muestra de sangre del paciente, también conocida como biopsia líquida.²² FoundationOne® es una prueba diagnóstica que realiza secuenciación genética del ADN para examinar más de 300 genes relacionados con cáncer en pacientes con tumores sólidos. Esta prueba es capaz de identificar 1) la presencia de variantes patogénicas o posiblemente patogénicas 2) alteraciones en el número de copias, rearrreglos genéticos, 3) otros biomarcadores pronósticos y predictivos. como la inestabilidad microsatelital o la carga mutacional tumoral (*Tumoral Mutational Burden*, TMB por sus siglas en inglés).²³

2.2 Justificación

Actualmente las guías de manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado recomiendan que a todo paciente le sea determinado por medio de estudio molecular la presencia de mutaciones oncogénicas ya que estos resultados ofrecen no solo información pronóstica sino predictiva de respuesta a tratamiento. No obstante, una de las limitaciones más importantes para la realización de estudios genómicos es el tema de acceso y costo, lo que no permite que sean realizadas en nuestro país de manera generalizada.

En nuestra institución, el Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC) atiende a población abierta con diagnóstico de CPCNP entre otras enfermedades malignas. Actualmente dentro del protocolo de abordaje de pacientes con cáncer de pulmón avanzado se realiza de manera rutinaria secuenciación masiva para determinación de las mutaciones conductoras que pueden impactar en las decisiones terapéuticas de los pacientes.

La mutación en EGFR es una de las alteraciones genómicas identificadas con mayor frecuencia en los pacientes con CPCNP. Esta mutación predice respuesta a terapia con inhibidores de tirosina cinasa. Como ya fue detallado en el marco teórico del presente protocolo, la presencia de alteraciones genómicas concurrentes a la mutación de EGFR puede impactar de manera negativa la sensibilidad a los tratamientos convencionales. En la actualidad no contamos en nuestro centro con una descripción detallada de las mutaciones que se presentan de forma concurrente en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado con mutación en EGFR. La

identificación de las características sociodemográficas, clínicas y el perfil genómico de los pacientes con CPCNP con mutación en EGFR asociadas a una menor tasa de respuesta al tratamiento pudiera ofrecer información que apoye a futuras decisiones terapéuticas.

2.3 Pregunta de investigación

¿Cuáles son las alteraciones genómicas concurrentes más prevalentes en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR?

2.4 Objetivo principal

Describir las alteraciones genómicas concurrentes en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR del Centro Universitario Contra el Cáncer

2.5 Objetivos específicos

- Describir el perfil sociodemográfico de los pacientes con CPCNP con mutación en EGFR
- Identificar la presencia de los distintos tipos de mutación en EGFR en pacientes con CPCNP del Centro Universitario Contra el Cáncer

2.6 Hipótesis nula (H0)

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación en EGFR no existen alteraciones genómicas concurrentes.

2.7 Hipótesis alterna (H1)

En los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación en EGFR existen alteraciones genómicas concurrentes.

CAPÍTULO III

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio no intervencionista observacional retrospectivo con información obtenida del expediente clínico de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas del módulo de consulta externa del departamento de Oncología Médica del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Se recabó información de manera retrospectiva mediante la revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado que contaban con resultado de estudio de secuenciación masiva de nueva generación documentado en su expediente durante el periodo el 01 de enero de 2021 a 01 de septiembre de 2023. La secuenciación masiva de nueva generación se realiza de manera rutinaria en todo paciente con diagnóstico nuevo de cáncer de pulmón avanzado desde el 01 de enero de 2021 y el resultado es anexado sin retraso temporal en el expediente clínico.

Del total de sujetos identificados se seleccionaron para el presente estudio a aquellos con resultado positivo para mutación en el gen de EGFR. Se realizó búsqueda en el expediente clínico para obtener las características demográficas de los sujetos. Se describen las variables relacionadas a su diagnóstico oncológico como: antecedentes personales patológicos y no patológicos, historia de consumo

de tabaco, etapa clínica del cáncer al momento del diagnóstico, sitios metástasis, estado funcional, tratamiento recibido y su respuesta al mismo.

Se hizo revisión del resultado de secuenciación masiva de nueva generación para documentar el tipo de mutación en EGFR encontrada, así como la presencia de alteraciones genómicas que se encuentren de manera concurrente a la mutación en EGFR, lo cual también se describe en el resultado del estudio genómico de secuenciación. Se describen las variables de los sujetos y su asociación a la presencia o ausencia de mutaciones presentes de manera concurrente a la mutación en el gen EGFR.

3.2 Fundamento para el tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra de pacientes corresponde a una selección consecutiva, incluyendo a todos los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado de la consulta externa del departamento de Oncología Médica del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González a quienes se realizó estudio de secuenciación masiva de nueva generación durante el transcurso del 01 de enero de 2021 a 01 septiembre de 2023. Esta técnica de muestreo no probabilística permite definir la frecuencia de características dentro de una población de pacientes en un estudio local.

3.3 Criterios de inclusión

- Pacientes de ≥ 18 años con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con mutación en EGFR

- Pacientes a quienes ya se les haya realizado estudio de secuenciación masiva de nueva generación de la pieza patológica o en sangre por biopsia líquida como parte de su abordaje con resultado en el expediente clínico

3.4 Criterios de exclusión

- Diagnóstico de otros tumores primarios sincrónicos o metacrónicos
- Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas temprano
- Pacientes que no cuenten con resultado de secuenciación masiva de nueva generación en el expediente clínico
- Diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas u otras histologías diferentes a de células no pequeñas.

CAPÍTULO IV

VARIABLES POR ESTUDIAR

VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	VALOR DE VARIABLE
VARIABLES RELACIONADAS AL PACIENTE					
EDAD	Años	Cantidad de tiempo de vida del paciente	Recabado por fecha de nacimiento, descrito en expediente	Cuantitativa discreta	Test de Student o Mann Whitney
SEXO	1= Hombre 2= Mujer	Sexo biológico	Recabado de ficha de identificación del expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
ANTECEDENTE HEREDOFAMILIAR DE CÁNCER DE PULMÓN	1= Si 2= No	Antecedente de cáncer de pulmón en un familiar	Referido por paciente en historia clínica. Recabado del expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
TABAQUISMO	1=Si 2=No	Antecedente personal de consumo de tabaco	Referido por paciente en historia clínica. Recabado del expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
EXPOSICIÓN A BIOMASA	1=Si 2=No	Antecedente personal de exposición a humo de biomasa	Referido por paciente en historia clínica. Recabado del expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	1=Si 2=No	Antecedente personal de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Referido por paciente en historia clínica. Recabado del expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
VARIABLES RELACIONADAS AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN AVANZADO					
METÁSTASIS AL PULMON CONTRALATERAL	1=Si 2=No	Presencia de metástasis de al pulmón contralateral	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS A PLEURA	1=Si 2=No	Presencia de metástasis a pleura	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS A PERICARDIO	1=Si 2=No	Presencia de metástasis al pericardio	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS A HÍGADO	1=Si 2=No	Presencia de metástasis a hígado	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2

METÁSTASIS SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	A	1=Si 2=No	Presencia de metástasis al Sistema Nervioso Central	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	A	1=Si 2=No	Presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales al tumor primario	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS GANGLIOS LINFÁTICOS NO-REGIONALES	A	1=Si 2=No	Presencia de metástasis a ganglios linfáticos no regionales a distancia	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS HUESO	A	1=Si 2=No	Presencia de metástasis a hueso	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
METÁSTASIS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	A	1=Si 2=No	Presencia de metástasis a glándulas suprarrenales	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
VARIABLES RELACIONADAS A LA SECUENCIACIÓN MASIVA DE NUEVA GENERACIÓN						
TIPO DE ESPÉCIMEN	DE	1=Tejido tumoral 2= Sangre (líquida)	Espécimen del cual fue realizada la secuenciación masiva de nueva generación	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
TIPO DE MUTACIÓN EGFR	DE	1= Común 2= No común	Clasificación de mutación en EGFR como común o no común	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
ALTERACIONES ADICIONALES EN EGFR		1= Si 2= No	Presencia de alguna otra alteración genómica en EGFR	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
COMUTACIÓN		1= Si 2= No	Comutaciones presentes de manera concurrente a mutación en EGFR	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X^2
NÚMERO DE COMUTACIONES		Número	Número de mutaciones adicionales en otros genes distintos a EGFR	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cuantitativa discreta	Test de Student o Mann Whitney

INESTABILIDAD MICROSATELITAL	1=Inestable 2=Estable	Determinación de estabilidad por microsatélites	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X ²
CARGA MUTACIONAL TUMORAL	Número de mutaciones por megabase (mut/Mb)	Número de mutaciones por cada 1.000 bases del genoma tumoral	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cuantitativa discreta	Test de Student o Mann Whitney
MUTACIÓN EN TP53	1= Si 2= No	Presencia de mutación en gen TP53	Recabado del resultado de Secuenciación Masiva de Nueva Generación en expediente	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X ²
VARIABLES RELACIONADAS AL TRATAMIENTO DEL PACIENTE					
TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSIN CINASA	1= Si 2= No	Tratamiento recibido con agentes inhibidores de tirosin cinasa	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X ²
GENERACIÓN DE INHIBIDOR DE TIROSIN CINASA	1= Primera 2= Segunda	Generación del agente recibido de inhibidor de tirosin cinasa	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X ²
SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN	Meses	Intervalo de tiempo sin progresión de la enfermedad durante tratamiento recibido	Recabado del expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Test de Student o Mann Whitney
PROGRESIÓN A SISTEMA NERVISOO CENTRAL	1= Si 2= No	Progresión de la enfermedad metastásica al sistema nervioso central durante tratamiento	Recabado del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Prueba exacta de Fisher o X ²

CAPÍTULO V

ASPECTOS ÉTICOS

5.1 Leyes y regulaciones

El presente estudio cumple con el artículo 17° del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud: Investigación sin riesgo, como aquellos estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención.

5.2 Consentimiento informado

Debido al diseño retrospectivo del presente estudio la obtención de consentimiento o asentimiento informados no aplica.

5.3 Comité de ética

El actual protocolo de investigación fue sometido a revisión por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para corroborar su adecuada elaboración, incluyendo los cambios solicitados por los mismos con el fin de concluir en un resultado de acuerdo con su estándar de calidad.

5.4 Mecanismos de confidencialidad

Cada sujeto reclutado en nuestro estudio fue identificado mediante el uso de iniciales de su nombre completo, así como un número asignado al momento de su inclusión. Toda la información obtenida quedará en el expediente clínico de los pacientes y en la base de datos sin revelar identidad de los sujetos.

CAPÍTULO VI

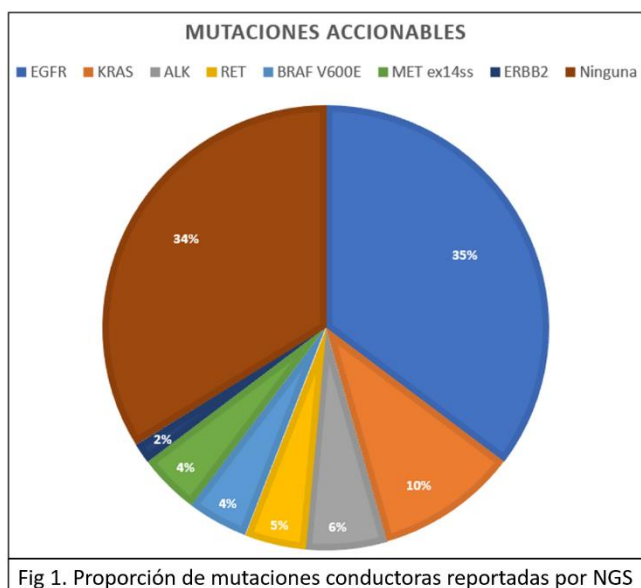
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtienen frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas. Se realizó test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para valorar el patrón de distribución de las variables. Las proporciones entre los grupos fueron evaluadas con prueba exacta de Fisher para variables categóricas y prueba t de Student para variables cuantitativas continuas de distribución normal o prueba de Mann-Whitney U para datos de distribución no normal. Se considerará significancia estadística un valor de $P < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0 (SPSS, Inc., Amonk, NY).

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Durante el periodo de seguimiento propuesto (01-enero-2021 a 01-09-2023) identificamos a 66 pacientes consecutivos atendidos en la consulta de Oncología Médica del Centro Universitario Contra el Cáncer del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González por diagnóstico nuevo de cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con resultado de secuenciación masiva de nueva generación documentado en el expediente clínico. La alteración genómica conductora más común fue la mutación en el gen EGFR con 23 pacientes, que corresponde a un 35%. Se encontraron 6 pacientes (10%) con mutación en KRAS, 4 pacientes (6%) con rearrreglo de ALK. El resto de las alteraciones genómica identificadas consistieron en mutación de RET, BRAF V600E, MET (cada uno con 3% de la población total) y un paciente con mutación en ERBB2. En el 34% restante de pacientes con estudio de secuenciación masiva no se identificó ninguna mutación accionable. Figura 1.



El estudio de secuenciación masiva identificó un total de 32 alteraciones genómicas en el gen de EGFR en 24 sujetos (23 de los casos con mutación accionable y un sujeto con una alteración no conductora). La determinación de EGFR por NGS fue realizada con tejido sólido y biopsia líquida en 16 y 8 sujetos, respectivamente. Las variables demográficas de la población con mutación conductora de EGFR (n=23) se encuentran descritas en la Tabla 1. La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años (42-80). El 58% (n=14) de la muestra fue de sexo femenino. Si bien no se identificó ningún sujeto con historia familiar de cáncer de pulmón se encontró que la población está representada en su mayoría por personas nunca fumadoras en un 87%, mientras que solo 3 sujetos tenían historia de tabaquismo.

Tabla 1. Variables demográficas de sujetos con CPCNP con mutación en EGFR

Variable	Proporción (n)
Femenino, %	58.3 (14)
Edad, años	59 (42-80)
AHF de cáncer de pulmón, %	0 (0)
Tabaquismo	
- Fumador, %	13 (3)
- Nunca fumador, %	87 (20)
Exposición a biomasa, %	8.7 (2)

CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas; AHF: Antecedentes heredofamiliares.

La distribución de los sitios de metástasis resumidos en la Tabla 2 ejemplifica el comportamiento clínico heterogéneo del CPCNP. El principal sitio de metástasis fue hueso, observado en 13 sujetos que corresponde al 56.5% de la población. Le siguen en frecuencia la pleura, ganglios linfáticos regionales y pulmón contralateral en un 52.2%, 47.8% y 43.5%, respectivamente. La presencia de enfermedad metastásica al sistema nervioso central al debut estuvo presente en 9 sujetos, consistente con 39.1% de la población. Se identificó también enfermedad metastásica en ganglios linfáticos no regionales, pericardio, hígado y glándulas suprarrenales con una menor frecuencia que ronda entre un 8.7% y 26%.

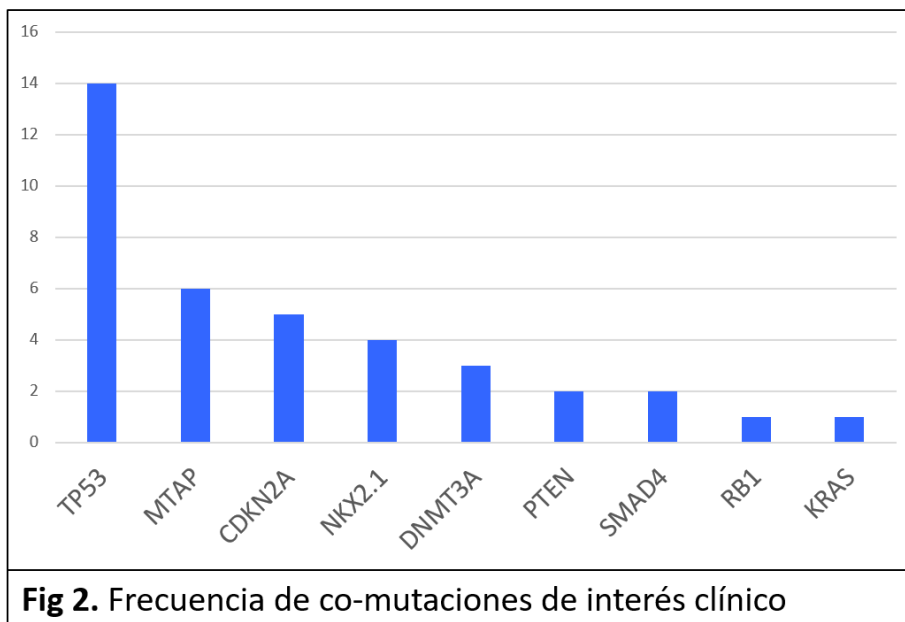
Tabla 2. Sitios de metástasis identificados al momento del diagnóstico	
Sitio	Proporción (n)
Hueso, %	56.5 (13)
Pleura, %	52.2 (12)
Adenopatías regionales, %	47.8 (11)
Pulmón contralateral, %	43.5 (10)
SNC, %	39.1 (9)
Adenopatías no-regionales, %	26.1 (6)
Pericardio, %	13 (3)
Hígado, %	8.7 (2)
Glándula suprarrenal, %	8.7 (2)
SNC: Sistema Nervioso Central	

Encontramos una distribución variable de mutación en el EGFR (Tabla 3). En el 79.2% de los sujetos (n=19) la alteración genómica identificada en EGFR consistió en una mutación conductora común. La mutación común más frecuente fue la delección en el exón 19 (ex19del) estando presente en 54.2% de la población total, seguida de la mutación L858R en el exón 21 en 6 sujetos que corresponde a una cuarta parte de todos los casos. En 3 sujetos la alteración genómica identificada en EGFR fue una correspondió a una mutación no común. 2 sujetos con mutación L861Q (8.3%) y uno con L861R (4.2%).

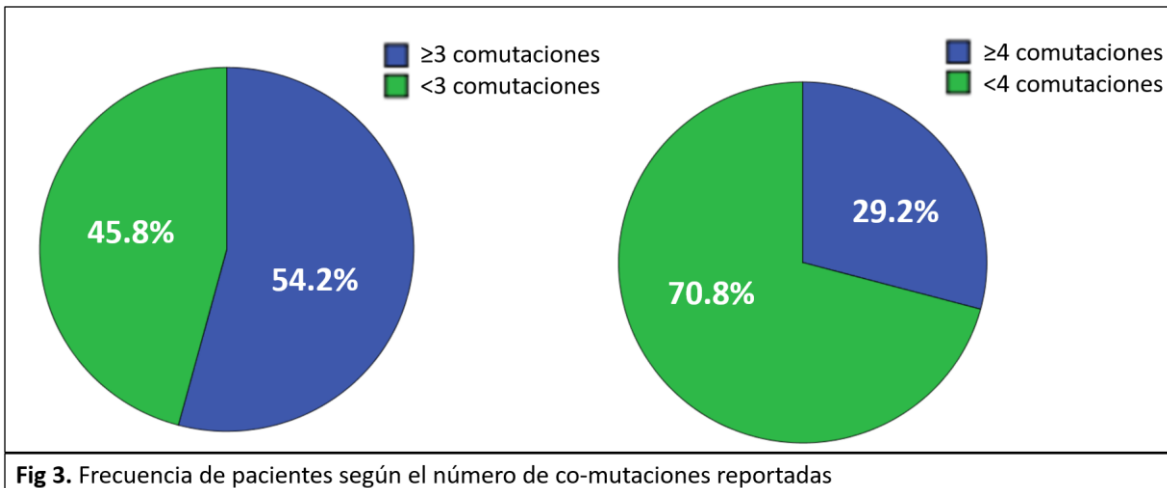
Tabla 3. Alteraciones genómicas identificadas en EGFR	
	N (%)
Tipos de mutaciones en EGFR	24 (100)
- Común	19 (79.2%)
- No común	3 (12.5%)
- No conductora	2 (8.3%)
Mutaciones comunes	
- ex19del	13 (54.2%)
- L858R	6 (25%)
Mutaciones no comunes	
- L861Q	2 (8.3%)
- L861R	1 (4.2%)
Mutación no conductora	
- E709_T710>D	1 (4.2%)
Mutaciones complejas*	3 (12.5%)
* Presencia de >1 alteración genómica en el gen de EGFR	

Al revisar de manera detallada el resultado completo de la secuenciación genética masiva de la población con CPCNP con mutación en EGFR identificamos que el 100% de los sujetos presentaban al menos una co-mutación en un gen distinto a EGFR. La mutación del gen *TP53* fue la co-mutación más reportada, siendo positiva en 58.3% (n=14), seguido de *MTAP* (25%), *CDKN2A* (20.8%) y *NKX2.1* (16.7%). El resto de los genes con alteración genómica concurrente a la mutación en EGFR presentaron una frecuencia menor al 15%, dentro de los cuales se encontraron *DNMT3A*, *NFKBIA*, *RAD21*, *KDM5A*, *PTEN*, *SMAD4* y *CTNBB1*. La mutación en *RB1* y *KRAS* que son de interés clínico por su valor pronóstico se encontraron en solo un sujeto cada una (Tabla 4 y Figura 2).

Tabla 4. Proporción de alteraciones genómicas en genes distintos a EGFR	
TP53, %	58.3 (14)
MTAP, %	25 (6)
CDKN2A, %	20.8 (5)
NKX2.1, %	16.7 (4)
DNMT3A, %	12.5 (3)
NFKBIA amplificación, %	12.5 (3)
RAD21 amplificación, %	12.5 (3)
KDM5A amplificación, %	12.5 (3)
PTEN, %	8.3 (2)
SMAD4, %	8.3 (2)
CTNBB1, %	8.3 (2)
Otras, %	83.3 (20)



Basado en estudios similares al nuestro se realizó análisis de subgrupos por estratificación del número de co-mutaciones encontradas de forma concurrente la mutación en EGFR con distintos puntos de corte. Al estratificar de acuerdo con punto de corte de 3 mutaciones identificamos que el 54.2% de nuestra población presenta ≥ 3 o más mutaciones adicionales a EGFR. De la misma manera, al estratificar con un punto de corte de 4 mutaciones notamos que la distribución es diferente, en donde solo el 29.2% se encuentra en este grupo de con ≥ 4 co-mutaciones, mientras que la mayoría (70.8%) presentan una cifra menor (Figura 3).



Con respecto al tratamiento recibido identificamos que el 62% de la población recibió terapia de primera línea con un inhibidor de tirosin cinasa. 93.3% de los pacientes tratados con TKI recibió un agente de primera generación como gefitinib o erlotinib, siendo gefitinib el agente preferido en un 86.6%. Un paciente fue tratado de manera inicial con afatinib como TKI de segunda generación, que correspondió a un caso con una mutación no común en EGFR. Posterior a la progresión solo un 33% de los pacientes recibieron terapia subsecuente, quimioterapia citotóxica en su mayoría. Solo un caso recibió osimertinib como terapia subsecuente posterior documentar la presencia de la mutación de resistencia *T790M*. (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamiento recibido	
Terapia con TKI	15 (62%)
- Gefinitib	- 13 (86.6%)
- Erlotinib	- 1 (4.1%)
- Afatinib	- 1 (4.1%)
Tratamiento subsecuente	33% (5)
- Quimioterapia	- 3 (60%)
- Osimertinib	- 1 (20%)
- Mismo TKI	- 1 (20%)
TKI: Inhibidor de tirosin cinasa	

El análisis de supervivencia fue realizado en 11 pacientes que corresponden a 45% la población identificada en donde se logró documentar del expediente clínico de manera objetiva la progresión de la enfermedad por estudio de imagen o cuadro clínico. La media de sobrevida libre de progresión (SLP) para toda la cohorte de CPCNP con mutación en EGFR fue de 11 meses (IC95%, 9.08-12.91). 36% de los pacientes presentaron progresión a SNC durante su seguimiento como primer evento de progresión. El análisis de sobrevida libre de progresión según el número de co-mutaciones presentes reveló diferencias. El grupo de sujetos con 1-2 mutaciones adicionales a EGFR presentó una media de SLP de 14.25 meses, mientras que el grupo con ≥ 3 co-mutaciones tuvo una SLP menor en 6.5 meses, que resultó ser numéricamente menor sin embargo no alcanzó el umbral de significancia estadística propuesto con una $p=0.059$. La media de SLP en pacientes con mutación de TP53 fue menor que aquellos sin la mutación presente. 11.83 meses y 15.25 meses, respectivamente. Este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0.437$)

Por último, se realizó correlación de Pearson para identificar si existe relación continua entre el número de co-mutaciones y los meses de sobrevida libre de progresión. Identificamos una tendencia de presentar peor SLP a medida que incrementa el número de mutaciones reportadas, con una correlación de fuerza moderada, sin embargo, esta no fue estadísticamente significativa. ($r^2= -0.539$, $p=0.70$)

CAPITULO VIII

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón metastásico es un problema de salud a nivel mundial, reconocido como la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. En las últimas décadas, el reconocimiento de múltiples alteraciones genómicas implicadas en su patogenia ha permitido desarrollar nuevos agentes terapéuticos. A pesar de esto, el manejo de pacientes con cáncer de pulmón continúa siendo un reto debido a la creciente necesidad de comprender mecanismos fisiopatológicos específicos para la selección del tratamiento adecuado, así como los mecanismos de resistencia que potencialmente pueden ocasionar que un tratamiento efectivo deje de serlo.

La mutación en EGFR es la mutación conductora más frecuente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se ha reportado una prevalencia variable en distintas series según el tipo de población estudiada. Su mayor prevalencia de está reportada en la población asiática, en donde se encuentra presente hasta el 49.1% de la población.^{24,25} En el presente estudio en una población de 66 pacientes consecutivos con determinación del estado de EGFR por secuenciación genética de nueva generación, identificamos una frecuencia de 35%. En el estudio retrospectivo con población mexicana de Arrieta y colaboradores, documentaron una prevalencia de mutación de EGFR de 29.6%.¹³ En este mismo estudio, la frecuencia de la mutación se vio afectada por el sexo de los sujetos estudiados, encontrando una prevalencia de 38.8% en mujeres, en comparación con 18.7% para hombres. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes con CPCNP con mutación

en EGFR fue del sexo femenino (58.3%), lo cual es consistente con los reportes tanto en población mexicana como a nivel mundial. Así mismo, se ha reportado que el perfil de mutaciones oncogénicas en pacientes con cáncer de pulmón puede variar según la historia de tabaquismo.²⁶ En población americana nunca-fumadora EGFR se encuentra mutado aproximadamente en 28%, mientras que en sus contrapartes con consumo activo de tabaco esta proporción disminuye hasta 5%, en donde predominan más las mutaciones en KRAS en hasta 34%.¹² En consistencia con la literatura, nuestro estudio demostró que existe una relación entre el antecedente de tabaquismo y el evento de mutación en EGFR. En el presente estudio reportamos que el 87% de los pacientes con CPCNP avanzado con mutación de EGFR atendidos en nuestro centro eran nunca-fumadores, mientras que solo el 13% de los sujetos tenían historia de consumo de tabaco activo o reciente.

La diferencia en la frecuencia de mutación en EGFR entre fumadores y no fumadores no solo es numérica sino potencialmente pronóstica. Tseng y colaboradores, utilizando una base de datos nacional de Taiwán de 11,678 pacientes con CPCNP metastásico con mutación en EGFR documentaron una diferencia significativa en la sobrevida global en pacientes según su historia de tabaquismo. Reportaron una diferencia absoluta de 3.3 meses en la mediana de sobrevida global (21.1 meses vs 17.8 meses, no-fumadores y fumadores, respectivamente).²⁷

Similar a lo reportado en la literatura, la mutación más frecuente en nuestra población fue la delección del exón 19, seguida de la mutación L858R en el exón 21. Ambas consideradas como mutaciones comunes y predictivas de respuesta a TKI. Estudios de revisión sistémica han encontrado una prevalencia variable de mutaciones no comunes de 1.0-18.2%.²⁸ La frecuencia que reportamos en nuestro estudio se encuentra en ese mismo rango, representado por 12.5% de los sujetos, principalmente L861Q.

Recientemente se ha incrementado el interés en determinar el valor de las mutaciones coexistentes en genes de relevancia oncológica por su acción oncogénica o supresora tumoral, con la hipótesis que su presencia pudiera impactar de forma negativa la respuesta a tratamiento y el pronóstico de los pacientes. Estas mutaciones coexistentes pueden ser mutaciones complejas de EGFR, reportadas en 3-7% o en otro sitio.²⁹ Nosotros reportamos 3 casos (12.5%) con mutaciones complejas, siendo mayor a lo reportado por otras series. Uno de estos casos corresponde a un hombre con mutación no común de EGFR en L861R, en donde también se reportó la mutación L474V en el exón 19. Este paciente fue tratado con el TKI de segunda generación afatinib, obteniendo una SLP de 12 meses, con progresión a SNC. Los otros dos casos consistieron en pacientes con mutaciones comunes (ex19del y L858R), quienes presentaron de manera concomitante mutación EGFRvIVa y rearreglo del exón 25, ambos tratados con TKI de primera generación, sin embargo, no contamos con información sobre su respuesta a tratamiento o periodo libre de progresión.

Otro fenómeno cada vez más reconocido y el objetivo principal del presente estudio es la identificación de múltiples alteraciones genómicas concurrentes en otros genes distintos a EGFR. La mutación concurrente más reportada es la mutación en TP53 en 55-65%²⁹ Estudios con líneas celulares de CPCNP han demostrado que la proteína p53 incrementa el efecto inhibitorio del TKI de primera generación gefinitib, por lo que la mutación en TP53 pudiera significar en una menor sensibilidad al mismo.³⁰ Múltiples estudios con pacientes con CPCNP con mutación EGFR han demostrado que la mutación en TP53 (así como RB1 y PTEN) son factores independientes de pobre pronóstico, tanto en pacientes que albergan mutaciones comunes y no-comunes en EGFR.^{15,17} Consistente con lo previo reportado, la mutación en TP53 resultó ser la alteración genómica coexistente más común en hasta el 58.3% de los casos, sin embargo, su presencia por sí sola no fue identificada como factor pronóstico independiente de peor SLP, a pesar de observar diferencias numéricas en comparación con aquellos pacientes sin su mutación (11.83 meses y 15.25 meses, respectivamente). El papel pronóstico en la SLP de la presencia de mutación en PTEN o RB1 no pudo ser determinado debido a su poca frecuencia en nuestra muestra pequeña de pacientes (2 casos y un caso, respectivamente)

Aunado a la presencia de mutaciones específicas coexistentes, se ha estudiado si el número de éstas pudiera impactar directamente en los desenlaces de los pacientes. En el estudio de población latinoamericana, Heredia y colaboradores utilizaron un punto de corte de 3 o más co-mutaciones para este análisis, ya que éste resultó tener el mejor balance de sensibilidad y especificidad para determinar

riesgo de muerte.¹⁸ En dicho estudio identificaron 67.6% de la población pertenecía al grupo de ≥ 3 mutaciones, documentando una diferencia absoluta significativa en la SLP de 8.6 meses en comparación con aquellos con menor número. En nuestro estudio el grupo de pacientes que albergan 3 o más mutaciones (54.2% de la muestra total) presentó una sobrevida libre de progresión 7.7 meses menor que su contraparte (6.5 meses vs 14.25 meses). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente por el poco número de pacientes identificados en cada grupo.

La principal limitación en nuestro estudio es la muestra pequeña de pacientes y el diseño retrospectivo del estudio, ambas capaces de dificultar la interpretación de los datos, principalmente el análisis de supervivencia. No obstante, consideramos que los resultados obtenidos en nuestro estudio son consistentes con lo observado en otras series y sirve como sustento adicional de la importancia de la identificación de los eventos moleculares coexistentes a la mutación de EGFR. La identificación temprana de alteraciones genómicas concurrentes, lo cual puede ser determinado únicamente por secuenciación masiva al momento del diagnóstico, clasifica a los pacientes en un grupo de mejor o peor pronóstico, llevado principalmente por la menor sensibilidad al tratamiento estándar con TKI. Esta identificación permite seleccionar aquellos pacientes que deben de llevar un seguimiento más estricto y eventualmente elegir una diferente secuencia de tratamiento.

CAPÍTULO IX

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, la mayoría de las alteraciones moleculares encontradas en pacientes con CPCNP con mutación en EGFR consiste en mutaciones comunes. La alteración genómica concurrente más frecuente es la mutación en TP53, en más de la mitad de los pacientes. Esta no fue un factor independiente de peor pronóstico. Existe una tendencia a encontrar intervalos más cortos libres de progresión de la enfermedad en pacientes con mayor número de mutaciones coexistentes. Se necesitan estudios que evalúen el papel de estos fenómenos en la respuesta a tratamiento y el pronóstico en esta población de manera prospectiva

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan. Lung Fact Sheet. Published 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
2. Globocan. Mexico Source: Globocan 2020. *Int Agency Res Cancer WHO*. 2020;929:1-2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
3. Guerrero-López CM, Serván-Mori E, Rodríguez-Franco R, Montañez-Hernández JC, Gómez-Dantés H. Lung cancer in Mexico: Findings from the Global Burden of Disease Study, 1990-2016. *Salud Publica Mex*. 2019;61(3):240-248. doi:10.21149/9932
4. Thai AA, Solomon BJ, Sequist L V., Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet*. 2021;398(10299):535-554. doi:10.1016/S0140-6736(21)00312-3
5. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1:1-16. doi:10.1038/nrdp.2015.9
6. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol*. 2016;893:1-19. doi:10.1007/978-3-319-24223-1_1
7. 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
8. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020;383(7):640-649. doi:10.1056/nejmoa1916623
9. Waxman ES, Fossella F V. Biomarkers/Molecular Targets, Immunotherapy, and Treatments for Non – Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2016;(7):514-524. doi:10.6004/jadpro.2016.7.5.4
10. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: An overview and update. *J Thorac Dis*. 2010;2(1):48-51.
11. Inamura K, Ninomiya H, Ishikawa Y, Matsubara O. Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinicopathologic features? *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(1):66-72. doi:10.5858/2008-0586-rar1.1
12. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers - A review. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1299-1311. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.007
13. Rodríguez-Lara V, Ramírez-Tirado LA, Barrón F, Zatarain-Barrón ZL, Flores-Estrada D, Arrieta O. Characteristics of non-small cell lung cancer: Differences by sex and hormonal status in a Mexican population. *Salud Publica Mex*. 2019;61(3):265-275. doi:10.21149/10094
14. Reguart N, Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: Chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Futur Oncol*. 2015;11(8):1245-1257. doi:10.2217/fon.15.15
15. Tan J, Hu C, Deng P, et al. The Predictive Values of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Harboring Uncommon EGFR Mutations—The

- Mutation Patterns, Use of Different Generations of EGFR-TKIs, and Concurrent Genetic Alterations. *Front Oncol.* 2021;11(August):1-14. doi:10.3389/fonc.2021.646577
16. Zhang B, Wang S, Qian J, et al. Complex Epidermal Growth Factor Receptor Mutations and Their Responses to Tyrosine Kinase Inhibitors in Previously Untreated Advanced Lung Adenocarcinomas. Published online 2018:1-8. doi:10.1002/cncr.31329
 17. Kim Y, Lee B, Shim JH, et al. Concurrent Genetic Alterations Predict the Progression to Target Therapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2019;14(2):193-202. doi:10.1016/j.jtho.2018.10.150
 18. Heredia D, Mas L, Cardona AF, et al. A high number of co-occurring genomic alterations detected by NGS is associated with worse clinical outcomes in advanced EGFR-mutant lung adenocarcinoma: Data from LATAM population. *Lung Cancer.* 2022;174(July):133-140. doi:10.1016/j.lungcan.2022.11.002
 19. 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(January):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
 20. 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
 21. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/ international association for the. *J Clin Oncol.* 2018;36(9):911-919. doi:10.1200/JCO.2017.76.7293
 22. Hofman P. Next-Generation Sequencing with Liquid Biopsies from. 2021;(13):1-19.
 23. Milbury CA, Creeden J, Yip WK, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne@CDx, a comprehensive genomic profiling assay for solid tumors. *PLoS One.* 2022;17(3 March):1-25. doi:10.1371/journal.pone.0264138
 24. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, et al. Worldwide Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Mol Diagnosis Ther.* 2022;26(1):7-18. doi:10.1007/s40291-021-00563-1
 25. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). 2014;9(2):154-162.
 26. Jia P, Pao W, Zhao Z. Patterns and processes of somatic mutations in nine major cancers. *BMC Med Genomics.* 2014;7(1):1-11. doi:10.1186/1755-8794-7-11
 27. Tseng C-H, Chiang C-J, Tseng J-S, et al. EGFR mutation, smoking, and gender in advanced lung adenocarcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(58):98384-98393.
www.impactjournals.com/oncotarget/www.impactjournals.com/oncotarget
 28. John T, Taylor A, Wang H, Eichinger C, Freeman C, Ahn MJ. Uncommon

EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: A systematic literature review of prevalence and clinical outcomes. *Cancer Epidemiol.* 2022;76(November 2021):102080. doi:10.1016/j.canep.2021.102080

29. Gristina V, La Mantia M, Galvano A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Concurrent EGFR Genomic Alterations: A Systematic Review and Critical Appraisal of the Double Dilemma. *J Mol Pathol.* 2021;2(2):173-196. doi:10.3390/jmp2020016
30. Jin KR, Yun JC, Ryoo BY, et al. p53 enhances gefitinib-induced growth inhibition and apoptosis by regulation of Fas in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2007;67(3):1163-1169. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2037

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Roberto Adrián Reyna de la Garza

32 años

Estudiante de posgrado de tercer año para subespecialización en Oncología Médica.

Resido actualmente de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, nací el día 16 de agosto de 1991, segundo de tres hijos de Juan José Reyna Garza y Patricia Eugenia de la Garza Ayala. Realice mi educación primaria, secundaria y preparatoria en el Instituto Mater A.C. Egresado con mención honorífica como Médico Cirujano y Partero de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, generación 2009-2015. Realice una pasantía en investigación en el departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el área de Lupus Eritematoso Sistémico. En el 2021 culminé la especialización en Medicina Interna en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

En ese mismo año fui seleccionado para realizar la subespecialización en Oncología Médica en el Centro Universitario Contra el Cáncer de la Universidad Autónoma de Nuevo León, donde actualmente me desempeño como jefe de residentes en el estudio y atención de pacientes con cáncer, causa creciente de morbilidad y mortalidad en la población mexicana.