

# Perfil mutacional de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores

Carla Paola Sánchez-Ríos, Uriel Rumbo-Nava, ✉ Renata Báez-Saldaña, Rosa Ma. Rivera-Rosales, César Luna-Rivero, Norma Angélica Téllez-Navarrete, Lya Pensado-Piedra

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.

**RESUMEN. Introducción:** El marcador más usado y confiable para la selección de pacientes candidatos a ser tratados con inhibidores de tirosina quinasa es la detección de mutaciones en los exones 19 al 21 del gen EGFR. El comportamiento de estas mutaciones depende del factor exposicional y esto tiene implicaciones pronósticas. **Objetivo:** Evaluar el perfil epidemiológico de las mutaciones de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores expuestos a humo de leña en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal, en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar en el período de junio 2013-diciembre 2016. Se analizaron variables cualitativas (género, ocupación, exposición a biomasa, patrón histológico de adenocarcinoma, grado de diferenciación histológica, estadio clínico, presencia de metástasis, mutación en gen EGFR) y cuantitativas (edad, tabaquismo, exposición a humo de leña). El análisis se realizó en términos de frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de tendencia central. **Resultados:** Se analizó una muestra total de 252 pacientes, 58.33% femenino y 41.67% del sexo masculino. Se identificó mutación de EGFR en un 32.5%. Se encontró que el exón mutado con mayor frecuencia en ambos sexos fue el 19 con diferencias en patrón histológico y en relación al factor exposicional. **Conclusión:** La caracterización de perfiles moleculares es una herramienta de suma utilidad en el planteamiento de ofertas terapéuticas en cáncer pulmonar de células no pequeñas. Esto es de interés, pues al igual que el patrón histológico, tiene implicación pronóstica.

**Palabras clave:** Adenocarcinoma pulmonar, EGFR, pronóstico.

## EGFR mutations in pulmonary adenocarcinoma in smoking and non-smoking patients

**ABSTRACT. Introduction:** The most widely used and reliable marker for the selection of patients candidates for treatment with tyrosine kinase inhibitors is the detection of mutations in exons 19 to 21 of the EGFR gene. The behavior of these mutations depends on the exposure factor and this has prognostic implications. **Objective:** To evaluate the epidemiological profile of EGFR mutations in lung adenocarcinoma in smokers and non-smokers exposed to wood smoke at INER. **Material and methods:** An observational, retrospective and cross-sectional study was conducted at INER, Mexico City. We included patients with a diagnosis of pulmonary adenocarcinoma in the period from June 2013 to December 2016. Qualitative variables (gender, occupation, biomass exposure, histological pattern of adenocarcinoma, degree of histological differentiation, clinical stage, presence of metastasis, Gene EGFR) and quantitative (age, smoking, exposure to wood smoke). The analysis was performed in terms of absolute and relative frequencies as well as measures of central tendency. **Results:** A total sample of 252 patients was analyzed, 58.33% female and 41.67%. Of the male sex. EGFR mutation was identified in 32.5%. It was found that the most frequently mutated exon in both sexes was the 19 with differences in histological pattern in relation to the exposition factor. **Conclusion:** The characterization of molecular profiles is an extremely useful tool in the presentation of therapeutic offers in non-small cell lung cancer. This is of interest since, like the histological pattern has a prognostic implication.

**Key words:** Pulmonary adenocarcinoma, EGFR, prognosis.

### ✉ Autor para correspondencia:

Dr. Uriel Rumbo Nava, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México.  
Correo electrónico: urumbo@gmail.com

Trabajo recibido: 18-IX-2017, aceptado: 23-II-2018

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad por cáncer a nivel mundial. Éste se considera resultado final de la acción de múltiples factores que lesionan el epitelio bronquial y representa el tipo tumoral más importante en cuanto a mortalidad en el mundo

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/neumologia>

occidental. El principal agente ambiental implicado en la carcinogénesis pulmonar es el tabaco; sin embargo, existe una asociación entre exposición ocupacional a otras sustancias (biomasa, asbestos, radón, etc.) y aparición de cáncer de pulmón. Durante el desarrollo del cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) se sabe que ocurren diferentes eventos moleculares, que incluyen la pérdida de heterocigocidad, cambios epigenéticos, mutaciones en p53, KRAS y en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los tratamientos moleculares contra la vía del EGFR son una de las estrategias terapéuticas en el CPCNP. Los inhibidores de tirosina quinasa (TK) son la opción para ser usados como tratamientos de primera y segunda línea en pacientes con CPCNP avanzado, puesto que presentan una toxicidad aceptable y han mostrado resultados favorables en un grupo particular de pacientes. Los TK son efectivos contra blancos moleculares membranales o intracelulares y han sido los métodos de inhibición del EGFR más exitosos. El marcador más usado y confiable para la selección de pacientes candidatos a ser tratados con EGFR-TK es la detección de mutaciones en los exones 19 al 21 del EGFR.

## ANTECEDENTES

En el momento actual se ha establecido que el cáncer de pulmón se desarrolla como consecuencia de la acumulación de múltiples alteraciones moleculares que afectan a secuencias génicas que codifican proteínas relacionadas con el control de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis.<sup>1</sup> Entre estas secuencias se incluyen, fundamentalmente, protooncogenes (reguladores positivos del crecimiento), genes supresores de tumores (reguladores negativos del crecimiento) y genes relacionados con el control de los mecanismos de muerte celular programada.<sup>2</sup> Además, se han detectado otros cambios moleculares, entre los que cabe destacar las deleciones y translocaciones, que afectan a distintos locus génicos, la inestabilidad en secuencias microsatélite, la expresión desregulada de la telomerasa y factores implicados en angiogénesis.<sup>3-5</sup>

El gen EGFR se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 7 y codifica para una proteína transmembranal, con un tamaño molecular aproximado de 170 kDa. Pertenece a una familia de cuatro receptores de membrana con actividad de cinasa de tirosina quinasa (TK): ErbB1 (EGFR, HER1), ErbB2 (HER2/neu), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4). Todos los miembros de esta familia presentan una estructura similar, que consiste en tres regiones: una región extracelular, donde se localiza el dominio de unión al ligando; una región

transmembrana, donde se ancla a la membrana plasmática; y una región intracelular, donde se encuentra el dominio de TK.<sup>6-10</sup>

Las mutaciones en gen EGFR representan el 50% en no fumadores, con respecto al 10% de fumadores y al 40% en adenocarcinomas, con respecto al 3% de otras histologías.<sup>11</sup> Más del 90% de estas mutaciones están localizadas en los exones 19 y 21 (deleciones y la mutación puntual L858R, respectivamente) del EGFR, donde se localiza el sitio de unión al ATP del dominio TK. Existen otras mutaciones menos comunes (L861Q en el exón 21, G719A/C/S en el exón 18 y S768I en el exón 20) cuyo comportamiento es menos conocido. Además, se han descrito mutaciones asociadas a la resistencia frente a T790M en el exón 20.<sup>12-14</sup>

Existen diferentes opciones para el tratamiento del CPCNP; los regímenes actuales de quimioterapia tienen una eficacia limitada con un modesto beneficio en términos de sobrevida y conllevan una toxicidad significativa, que da lugar a que muchos pacientes no puedan recibir este tratamiento, incluso en el marco de terapia de primera línea. Los tratamientos moleculares contra la vía del EGFR son una de las estrategias terapéuticas en el CPCNP.<sup>1</sup> La importancia de la caracterización del perfil molecular en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar y posterior de un tratamiento dirigido proviene de múltiples estudios, en los que se ha demostrado beneficio con estas terapias con respecto al tratamiento estándar con quimioterapia.<sup>15,16</sup> La inhibición de receptores con actividad de TK mediante la administración de anticuerpos monoclonales, RNA de interferencia y/o EGFR-TK impiden la proliferación y la supervivencia de células neoplásicas, induciendo el arresto celular y apoptosis.<sup>17</sup>

De acuerdo a esto, en la actualidad existe la necesidad de caracterización del perfil mutacional para poder proporcionar a los pacientes agentes dirigidos, más tolerados y con el potencial de mejorar la eficacia y mantener una buena calidad de vida con un perfil bajo de toxicidad.<sup>18</sup>

## Objetivo

Evaluar el perfil epidemiológico de las mutaciones de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores expuestos a humo de leña en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), Ciudad de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó este estudio observacional, retrospectivo y transversal en el INER de la Ciudad de México. Se

incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar, diagnosticados de junio 2013-diciembre 2016, que contaran con expediente clínico e imagenológico completo. Fueron analizadas variables cualitativas (género, ocupación, exposición a biomasa, patrón histológico de adenocarcinoma, grado de diferenciación histológica, estadio clínico, presencia de metástasis, mutación en gen EGFR, hallazgo tomográfico) y cuantitativas (edad, tabaquismo, exposición a humo de leña) las cuales se describen más adelante. El análisis se realizó en términos de frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de tendencia central para variables cuantitativas.

### Determinación de perfil mutacional

En la actualidad, existen diversas técnicas de laboratorio que permiten el análisis de mutaciones en el gen EGFR; si bien la mayoría de ellas se centran en procesos basados en la amplificación del ADN utilizando PCR. En este estudio, las muestras se analizaron mediante dos técnicas distintas, ya que la factibilidad de evaluación de mutaciones en gen de EGFR se obtuvo a mediados del año 2016. Se trabajó con el «EGFR Plasma RGQ PCR Ki», que es una prueba diagnóstica *in vitro* para la detección de las deleciones del exón 19 y exones 20 y 21 sustituciones (T790M y L858R, respectivamente) en el gen EGFR y proporciona una evaluación cualitativa del estado de mutación, y con el Sistema Idylla, el cual es un sistema cerrado de análisis de PCR múltiple para identificación de mutaciones de evaluación cualitativa.

### Evaluación del patrón histológico

La revisión de laminillas fue realizada por un patólogo experto en las especificaciones de la última versión de la Clasificación de Cáncer Pulmonar en vigencia en el INER a partir de mediados del año 2015. Las muestras que habían sido procesadas y leídas con anterioridad se volvieron a interpretar para reclasificarlas. El patólogo respiratorio experto fue cegado en las lecturas de segunda intención. Se definió como no clasificable a aquellas laminillas con muestras que por las características histológicas no mostraban un patrón determinante.

### Evaluación del estadio clínico

Se utilizó la clasificación de TNM7, puesto que no fue posible reclasificar a los pacientes que contaban con estadios clínicos estipulados en el expediente clínico por falta de factibilidad de nueva revisión de los estudios de extensión.

Se catalogó dicha investigación respecto a lo establecido en el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud como una investigación sin riesgo, haciendo un uso correcto y confidencial de la información plasmada.

## RESULTADOS

Se analizó una muestra total de 252 pacientes; de ellos, 147 fueron del sexo femenino, 58.33%, y 105 fueron del sexo masculino, 41.67%. Hubo positividad para la mutación de EGFR en 82 muestras, lo cual fue correspondiente a un 32.5%. En el análisis por sexo, 56 femeninos (68.29%) y 26 (31.71%) masculinos mostraron positividad.

Dentro de los exones mutados del gen EGFR se encontraron 34 pacientes con positividad para mutación en el exón 19 (41.5%), 23 pacientes con mutación positiva en exón 21, y 1, para exón 20, lo que correspondió a un 28 y 1.2%, respectivamente. La positividad para el subgrupo de «otro exón» se reportó en un 29.3%. No se encontraron mutaciones en exón 18.

El exón mutado con mayor frecuencia en el género femenino fue el exón 19, con un 37.5%, seguido del exón 21 y otros diferentes con un 32 y 28.6%, respectivamente. La menor frecuencia de mutación fue para el exón 20, con un 1.9%. Respecto al sexo masculino, existió una prevalencia del 50% de mutación en el exón 19, seguida del 30.8% para otros exones y 19.2% para exón 21. La mutación de exón 20 en el sexo masculino no fue reportada.

La tabla 1 resume las características basales de la población de estudio. Se caracterizaron variables generales y se agruparon por género. En la tabla 2 pueden observarse las características de los pacientes con mutación EGFR positiva. De los 82 pacientes con mutación en el gen de EGFR, se encontró que el exón predominante fue el exón 19 con independencia del género; pero en el análisis por subgrupos de exposición, se identifica que en el subgrupo *nunca fumador* el exón predominante es el 21 en el género masculino.

Respecto al patrón histológico existió preponderancia dependiendo del factor exposicional y género, mostrando que aquellos pacientes que se encontraron expuestos a un IEHL mayor a 200 horas al año presentaron como patrón predominante el sólido en ambos géneros, el papilar también se encontró con mayor frecuencia en el género femenino. En aquellos pacientes que presentaron como factor exposicional índice tabáquico (IT) mayor a 20 paquetes al año presentaron como patrón predominante el acinar en ambos géneros. En los pacientes cuya exposición (biomasa y/o tabaquismo) no fue definida como significativa, el patrón predominante fue el acinar.

**Tabla 1.** Características basales de la población.

| Variable                           | Masculino       | Femenino        | Total           |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Población                          | 41.6% (n = 105) | 58.3% (n = 147) | 100% (n = 252)  |
| EGFR mutado                        | 24.76% (n = 26) | 38.09% (n = 56) | 32.53% (n = 82) |
| Edad                               | 62.2            | 59.8            | -               |
| Tabaquismo significativo           | 31.42% (n = 33) | 5.44% (n = 8)   | 16.26% (n = 41) |
| Exposición a biomasa significativo | 2.85% (n = 3)   | 14.28% (n = 21) | 9.52% (n = 24)  |

\*Tabaquismo significativo: IT igual o mayor a 20 paq. al año.

\*\*Humo de leña significativo: IEHL igual o mayor a 200.

**Tabla 2.** Características de pacientes con mutación EGFR.

| Variable                      | Masculinos      | Femeninos       | Total              |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Población                     | 31.70% (n = 26) | 68.30% (n = 56) | 100% (n = 82)      |
| Exón predominante             |                 |                 |                    |
| Tabaquismo                    | Exón 19         | Exón 19         | -                  |
| Humo de leña                  | Exón 19         | Exón 19         | -                  |
| Nunca fumadores               | Exón 21         | Exón 19         | -                  |
| Sin exposición a humo de leña | Exón 19         | Exón 19         | -                  |
| Patrón predominante           |                 |                 |                    |
| Humo de leña                  | Sólido          | Sólido          | -                  |
| Tabaquismo                    | Acinar          | Acinar          | -                  |
| Sin exposición                | Acinar          | Acinar          | -                  |
| Exposición no significativa   | Acinar          | Acinar          | -                  |
| Tabaquismo                    |                 |                 |                    |
| Significativo                 | 26.92% (n = 7)  | 3.58% (n = 2)   | 10.97% (n = 9/82)  |
| No significativo              | 38.47% (n = 10) | 19.64% (n = 11) | 25.60% (n = 21/82) |
| Sin exposicional              | 34.61% (n = 9)  | 76.78% (n = 43) | 63.43% (n = 52/82) |
| Exposición a biomasa          |                 |                 |                    |
| Significativo                 | 7.69% (n = 2)   | 12.50% (n = 7)  | 10.97% (n = 9/82)  |
| No significativo              | 34.61% (n = 9)  | 53.57% (n = 30) | 47.55% (n = 39/82) |
| Sin exposicional              | 57.70% (n = 15) | 33.92% (n = 19) | 41.46% (n = 34/82) |
| T790M                         | 0% (n = 0)      | 1.21% (n = 1)   | 1.21% (n = 1/82)   |

Del total de pacientes con mutación positiva en el género masculino, la distribución de la intensidad de la exposición a tabaco se distribuyó de la siguiente manera: IT significativo en 26.92% (n = 7), IT no significativo 38.47% (n = 10) y sin exposición a tabaco en un 34.61% (n = 9). Respecto al género femenino, la distribución se presentó como sigue: IT significativo en 3.58% (n = 2), IT no significativo 19.64% (n = 11) y sin exposición a tabaco en un 76.78% (n = 43).

En relación a la exposición a humo de leña, en el género masculino se comportó de la siguiente manera: índice de exposición a humo de leña (IEHL) significativo en 7.69% (n = 2), IEHL no significativo 34.61% (n = 9) y sin exposición a humo de leña en un 57.70% (n = 15). Respecto al género femenino, la distribución se presentó como sigue: IEHL significativo en 12.50% (n =

7), IEHL no significativo 53.57% (n = 30) y sin exposición a tabaco en un 33.92% (n = 19).

En la tabla 3 se muestra la distribución de exones en los pacientes con mutación positiva para EGFR. Se encontró que la mutación más frecuente en estos pacientes, independientemente su factor de exposición y el género, fue en el exón 19 en un 41.5% (n = 34), seguida del grupo de «otros exones» con 29.3% (n = 24), exón 21 con 28% (n = 23) y exón 20 con 1.2% (n = 1). No se encontraron mutaciones en exón 18.

La tabla 4 y figura 1 resumen el perfil mutacional del gen EGFR en pacientes nunca expuestos a tabaco ni humo de leña 21.9% (n = 18). Se observa una mayor prevalencia en este grupo para mutaciones en el exón 19 con 38.89% (n = 7), seguida de exón 21 y el grupo

de «otros exones» con 27.77% (n = 5) en ambos grupos y exón 20 con 5.57% (n = 1).

La tabla 5 y figura 2 resumen la caracterización de patrones histológicos en los pacientes no expuestos a tabaco ni humo de leña que mostraron mutación positiva para EGFR. Se encontró que, en general, el patrón más frecuente en estos pacientes es el acinar; aunque en el subgrupo por género se apreció que en los pacientes masculinos el patrón predominante

fue el acinar 62.5% (n = 5), en comparación con el grupo de femeninos que mostraron como patrón predominante el lepidico 40% (n = 4). El grupo de pacientes expuestos a ambos factores (n = 12) no mostró diferencias en relación al exón mutado y patrón histológico respecto al resto.

**DISCUSIÓN**

Realizamos este estudio descriptivo-retrospectivo en el INER, que se considera como centro de referencia para el estudio y caracterización molecular de pacientes con esta neoplasia.

Se estudiaron 252 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar del período 2013 al 2016. Se identificó mayor prevalencia de esta neoplasia en el sexo femenino con un 58.3%. La mutación para EGFR se reportó en el 32.5% (82 pacientes), prevalencia que no dista de la reportada por otros estudios con características similares a nuestra población (Arrieta, *et al.*

**Tabla 3.** Porcentaje de mutaciones de EGFR por exón.

| Exón    | % (n)     |
|---------|-----------|
| Exón 19 | 41.5 (34) |
| Exón 20 | 1.2 (1)   |
| Exón 21 | 28 (23)   |
| Otro*   | 29.3 (24) |
| Exón 18 | 0 (0)     |
| Total   | 100 (82)  |

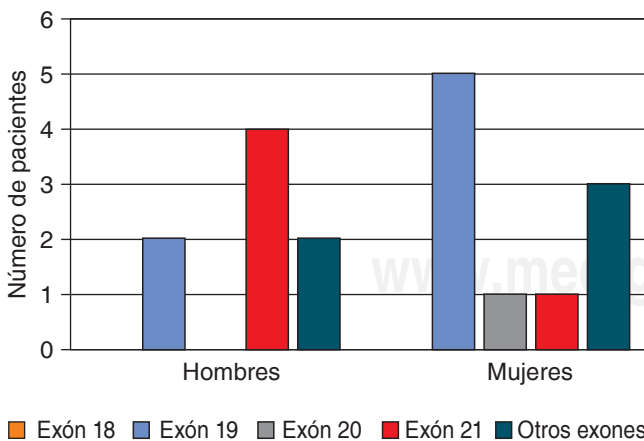
\*Exón dentro del dominio tirosina quinasa (TK) diferente a 18, 19, 20 y 21.

**Tabla 4.** Perfil mutacional EGFR en pacientes sin factores exposicionales.

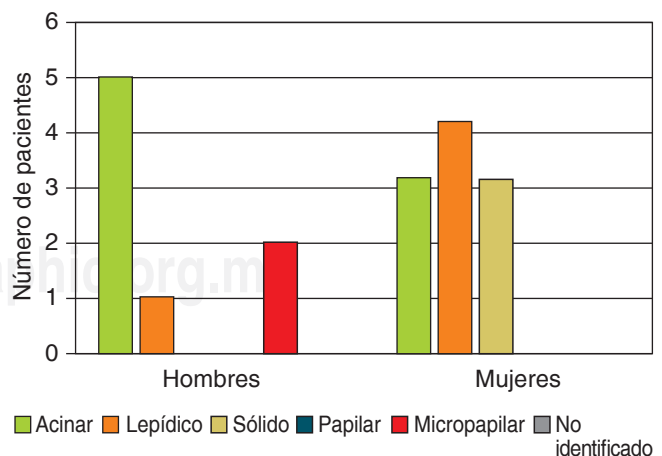
| Exón    | Masculino % (n) | Femenino % (n) | Total % (n) |
|---------|-----------------|----------------|-------------|
| Exón 18 | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)       |
| Exón 19 | 25 (2)          | 50 (5)         | 38.89 (7)   |
| Exón 20 | 0 (0)           | 10 (1)         | 5.57 (1)    |
| Exón 21 | 50 (4)          | 10 (1)         | 27.77 (5)   |
| Otro    | 25 (2)          | 30 (3)         | 27.77 (5)   |
| Total   | 100 (8)         | 100 (10)       | 100 (18)    |

**Tabla 5.** Patrones histológicos en pacientes EGFR positivo sin factores exposicionales.

| Patrón histológico | Masculino % (n) | Femenino % (n) | Total % (n) |
|--------------------|-----------------|----------------|-------------|
| Acinar             | 62.5 (5)        | 30 (3)         | 44.44 (8)   |
| Papilar            | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)       |
| Micropapilar       | 25 (2)          | 0 (0)          | 11.11 (2)   |
| Sólido             | 0 (0)           | 30 (3)         | 16.67 (3)   |
| Lepídico           | 12.50 (1)       | 40 (4)         | 27.78 (5)   |
| No identificado    | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)       |
| Total              | 100 (8)         | 100 (10)       | 100 (18)    |



**Figura 1.** Perfil mutacional de EGFR por género en pacientes sin antecedente exposicional.



**Figura 2.** Patrón histológico de adenocarcinoma por género en pacientes sin antecedente exposicional.

2013) reportaron un 31.2% en su estudio de población mexicana en el Instituto Nacional de Cáncer (INCAN). Respecto a la prevalencia de mutación EGFR por exón, el exón mutado con mayor frecuencia fue el exón 19, con un 41.8%, sin diferencia en el análisis por género. Esto dista un poco con lo encontrado por el mismo autor en el INCAN, que fue de un 63.9%.

Debido a que el perfil mutacional respecto a regiones específicas del gen de EGFR es diferente en pacientes fumadores y no fumadores y, por ende, el comportamiento clínico de los pacientes con historial de tabaquismo es diferente, se trató de caracterizar por exón a los pacientes con antecedente de hábito tabáquico y humo de leña.

En nuestro estudio encontramos que hay mayor prevalencia de adenocarcinoma pulmonar en el sexo femenino. El antecedente de tabaquismo es más importante en el sexo masculino. En pacientes con IT mayor a 20, el patrón histológico más frecuente es el acinar y el exón mutado más frecuente es exón 19, comparado con pacientes masculinos con IEHL mayor a 200 horas año, en el que el patrón histológico predominante es el sólido y el exón mutado con mayor frecuencia es el 19. En aquellos pacientes que no cuentan con antecedente significativo de tabaquismo apreciamos que el patrón predominante es el acinar y los exones mutados con mayor frecuencia son el 19 y el grupo de «otros exones». En aquellos pacientes del sexo masculino que su exposición fue menor a 200 horas año, el patrón predominante es el acinar y el exón mutado con más frecuencia es el 19.

Hoy, algunos estudios han propuesto un nivel de corte de 50 horas año de exposición a biomasa (humo de leña) para el desarrollo de vías metabólicas implicadas en carcinogénesis pulmonar. Nosotros consideramos que al disminuir el nivel de corte, mayor población se encontrará en riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón con este antecedente exposicional. En el presente estudio se tomó como nivel de corte 200 horas año debido a que no existen, hasta el momento, estudios validados en población mexicana. Sin embargo, contamos con datos preliminares de un estudio en población del INER, en los que se ha encontrado significancia en todos aquellos IEHL por arriba de 200 horas año para el desarrollo de cáncer de pulmón (adenocarcinoma).

En pacientes del género femenino, específicamente aquellos con IT mayor a 20, el patrón histológico más frecuente es el acinar y el exón mutado más frecuente es el exón 19, comparado con pacientes femeninos con IEHL mayor a 200 horas año, en el que el patrón histológico predominante fue el sólido. En ellos, el exón mutado con mayor frecuencia es el 19. En aquellos pacientes que no cuentan con antecedente significativo de

tabaquismo se encontró que el patrón predominante es el acinar y el exón mutado con mayor frecuencia es el 19. Respecto a la exposición a humo de leña con IEHL menor a 200 horas año, el patrón predominante en este grupo de pacientes es el acinar y el exón mutado con más frecuencia es el 19.

En el subgrupo de pacientes *nunca fumadores* se encontró que el exón mutado con mayor frecuencia fue el exón 21. Tal como lo reporta la literatura, específicamente el estudio de Arrieta *et al.* en 2013, donde encontraron que, en aquellos pacientes *nunca fumadores*, el exón mutado era diferente al exón mutado con mayor frecuencia en la población en general. El patrón histológico reportado con mayor frecuencia en este grupo de pacientes fue el acinar, mostrando diferencias en los subgrupos por género, y como patrón predominante en el sexo femenino, el lepidico. Esto aún no ha sido reportado en estudios realizados en población mexicana, y tomando en cuenta que tiene influencia directa con el pronóstico, consideramos de sumo interés su mención.

El estadio clínico IV fue el más prevalente al momento del diagnóstico de la enfermedad, reportado en más del 70% de los pacientes. Estadíos clínicos en donde aún el tratamiento quirúrgico puede ser una opción terapéutica sigue por debajo del 10%, tal como lo mencionan Yotsukura *et al.*, 2017, quienes refieren que el cáncer de pulmón sigue siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo, por el diagnóstico de la enfermedad en etapas avanzadas.<sup>19</sup>

Respecto a las mutaciones de resistencia en EGFR (T790M), se encontró aislada (resistencia innata) en 1 paciente y asociada a exón 19 en otro paciente (resistencia adquirida). Si bien es cierto que el porcentaje de mutaciones de resistencia es poco frecuente, son de real interés para determinar la posible falta de respuesta a tratamiento una vez que éste se ha implementado (resistencia adquirida) o en oferta terapéutica (resistencias innatas). En el paciente que se encontró de manera aislada, permitió ofrecer tratamiento con TK de tercera generación; sin embargo, en aquel paciente en el que se detectó dentro del replanteamiento de perfil mutacional ante la falta de respuesta clínica el impacto fue importante debido a que la progresión de la enfermedad disminuyó su calidad de vida, y el estado funcional limitó opciones terapéuticas en esta etapa de la enfermedad. Esta prevalencia de mutaciones de resistencia no dista de lo reportado en otras literaturas, donde se ha encontrado una prevalencia menor al 5%.

A pesar de que existen diferentes opciones para el tratamiento del CPCNP, los beneficios ofrecidos por cada una de las terapias serán sólo para aquellos

pacientes candidatos. La caracterización del perfil mutacional ha permitido que pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, que tengan mutación del gen EGFR y reciban tratamiento con un inhibidor de tirosina quinasa (TK), presenten menor toxicidad y mejor respuesta a tratamiento.

De manera integrada, podríamos decir que, en pacientes con exposición a biomasa significativa, no hay diferencia en relación al patrón histológico (sólido) ni en el exón mutado más frecuente con base en el género. Si el antecedente exposicional es tabaquismo, el patrón histológico más frecuente es el acinar y el exón mutado con mayor frecuencia es el 19, sin diferencias por género.

La caracterización de perfiles moleculares es una herramienta de suma utilidad en el planteamiento de ofertas terapéuticas en todos los cánceres. Esta identificación de biomarcadores ha podido permitir brindar tratamientos dirigidos cada vez más a mayor número de pacientes. En el INER contamos con la determinación de paneles moleculares desde hace 3 años, lo cual ha permitido la mejor selección de los pacientes para la proporción de tratamientos individualizados, mejorando el pronóstico de la enfermedad.

## CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el perfil mutacional de pacientes de población mexicana en un centro de referencia es diferente con base en el antecedente exposicional, lo cual conlleva implicaciones pronósticas. De manera global, la prevalencia de mutación del gen EGFR se detectó en 32.5% de nuestros pacientes. En los subgrupos por género, la mutación del EGFR se presentó mayor en el sexo femenino.

En pacientes con factor exposicional de tabaquismo, el exón y el patrón histológico más frecuentes fueron el exón 19 y el patrón acinar, sin mostrar diferencias por género. En pacientes con factor exposicional de humo de leña, el exón y el patrón histológico más frecuentes fueron el exón 19 y el sólido sin mostrar diferencias por género. En pacientes sin factor exposicional, el exón más frecuentemente mutado fue el 19 y el patrón histológico fue el acinar; sin embargo, en el subgrupo por género, el lepidico mostró predominancia. En el subgrupo de *nunca fumadores*, el exón más frecuentemente mutado fue el exón 21, siendo el único grupo que mostró diferencias. Tomando en cuenta el papel del exón EGFR mutado y el patrón histológico en el pronóstico del cáncer pulmonar (adenocarcinoma), proponemos estudios en nuestra población con diferente metodología para evaluar el comportamiento y asociación perfil mutacional-patrón histológico.

## Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. *Globocan 2008. Organización Mundial de la Salud.* Fecha de consulta: 2018 agosto. Disponible en: <https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/2010/globocan2008.php>
2. Duggan MA, Anderson WF, Altekruse S, Penberthy L, Sherman ME. *The surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology: toward strengthening the critical relationship.* Am J Surgical Pathol 2016;40(12):e94-e102.
3. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-V AE. *Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños.* Gaceta Mex Onc 2012;11(6):371-379.
4. Ruíz-Godoy L, Rizo-Ríos P, Sánchez-Cervantes F, Osornio-Vargas A, García-Cuellar C, Meneses-García A. *Mortality due to lung cancer in Mexico.* Lung Cancer 2007;58(2):184-190.
5. Iniesta-Serrano P. *Carcinogénesis pulmonar.* Rev Patol Respir 2007;10(1):50-54.
6. Gómez RC, de Castro CJ, González BM. *Factores etiológicos del cáncer de pulmón: fumador activo, fumador pasivo, carcinógenos medioambientales y factores genéticos.* Med Clin 2007;128(10):390-396. doi: 10.1157/13099973.
7. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. *Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies.* BMJ 2000;321(7257):323-329.
8. Kerr KM. *Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting.* Histopathology 2009;54(1):12-27. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03176.x.
9. Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory test, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition).* Chest 2007;132(3 Suppl):149S-160S.
10. De Vita HS. *Cancer: Principles and practice of oncology.* 6th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2010.
11. Arrieta O, Guzmán-de Alba E, Alba-López LF, et al. *Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas.* Consenso de Cáncer de Pulmón. Rev Invest Clin 2013;65(Supl.1):s5-s84.
12. Franco-Marina F, Villalba-Caloca J. *La epidemia de cáncer pulmonar en México.* Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2001;14(4):207-214.
13. Ruano-Ravina A, Pérez RM, Fernández-Villar A. *Cribado de cáncer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto.* Arch Bronconeumol 2013;49(4):158-165.

14. Sierra JR, Cepero V, Giordano S. *Molecular mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase targeted therapy.* Mol Cancer 2010;9:75. doi: 10.1186/1476-4598-9-75.
15. Arora A, Scholar EM. *Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy.* J Pharmacol Exp Ther 2005;315(3):971-979.
16. Wheatley-Price P, Shepherd FA. *Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes.* Curr Opin Oncol 2008;20(2):162-175. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282f335a3.
17. Rosell R, Taron M, Reguart N, Isla D, Moran T. *Epidermal growth factor receptor activation: how exon 19 and 21 mutations changed our understanding of the pathway.* Clin Cancer Res 2006;12(24):7222-7231.
18. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib.* N Engl J Med 2004;350(21):2129-2139.
19. Yotsukura M, Yasuda H, Shigenobu T, et al. *Clinical and pathological characteristics of EGFR mutation in operable early-stage lung adenocarcinoma.* Lung Cancer 2017;109:45-51. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.014.