



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y SU CORRELACIÓN CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)”**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

SUBESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

PRESENTA

LEIDY BAZAN CIPRIAN

TUTOR

JORGE ARTURO ALATORRE ALEXANDER

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSIO VILLEGAS”

SECRETARIA DE SALUD

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y SU CORRELACIÓN CON MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL
FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)”

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

SUBESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

PRESENTA

LEIDY BAZAN CIPRIAN

TUTOR

JORGE ARTURO ALATORRE ALEXANDER

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2014

Introducción

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más común en el mundo, en 2008 se notificaron 1.6 millones de casos nuevos a nivel global con una mortalidad de 1.38 millones representando el 13% en incidencia y mortalidad del 19.4%. En México representa el 5.7% de nuevos casos, con una mortalidad por cáncer de 9.7%.^{1,2}

Recientemente en el cáncer de pulmón se han identificado biomarcadores de respuesta al tratamiento, particularmente en adenocarcinomas.

Una de estas dianas es el receptor del factor de crecimiento epidérmico una proteína transmembrana que se desregula en células cancerosas.^{3,4} De la familia de receptores de tirosina cinasa contiene cuatro miembros (EGFR también conocido como ErbB1 o HER1), HER2 ((ErbB2 o también denominado neu), HER3 (denominado también ErbB3) y HER4 (también denominado ErbB4).^{4,5,6}

El EGFR es activado por dimerización la cual depende de la unión al ligando, también puede ocurrir cuando hay sobre expresión y alteraciones estructurales del receptor.

Los ligandos identificados: HER1: Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), Factor de Crecimiento Tumoral Alfa (TGFA), Anfiregulina (AR), Betacelulina (BTC), Epiregulina (EPR), Factor de crecimiento ligado a heparina (HB-EGF). En ausencia de ligandos los receptores residen en membrana de forma inactiva.

Es necesaria la dimerización o la oligomerización del receptor para que presente su actividad quinasa, desencadenando cascadas de señalización celular.⁷

Las alteraciones en las funciones de estos receptores en particular EGFR se asocian con la transformación oncogénica y su desregulación se asocia esencialmente con características clave de cáncer tales como el crecimiento autónomo celular, invasión, potencial angiogénico y desarrollo de metástasis a distancia.⁸

La frecuencia de estas mutaciones varía entre los grupos étnicos, mutaciones de EGFR en pacientes Afroamericanos del 2% al 11.9% ^{9, 10}, Europeos 16.6% ¹¹ y Asiáticos 30% ^{12, 13}. En pacientes latinoamericanos se reporto una frecuencia del 33.2% con 48.4% con delección del exón 19 y 49% con mutación puntual L858, exón 21. En México se reporto una frecuencia de 31.2%. ¹⁴.

Las características clínicas asociadas son mujeres, nunca fumadores, disminuyendo la probabilidad de encontrarlas a medida que el numero de paquetes año de cigarros aumenta, histología de adenocarcinoma con mutaciones más comunes (90%) con delección del exón 19 y mutación puntual L858 del exón 21. ^{14, 15, 16}.

La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón se presentan con enfermedad avanzada, los objetivos principales del tratamiento en etapas avanzadas es mejorar la calidad de vida y en lo posible prolongar la sobrevida. El tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa (ITK) contra el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR) como gefitinib en pacientes con CPCNP mostro ser efectivo cuando existe la presencia de la mutación de EGFR mostraron un incremento sustancial 0.48 (95% CI, 0.36–0.64 P<0.001) en sobrevida libre de progresión (SLP) comparativamente con quimioterapia basada en platinos, así como tasas de respuesta del 73 contra el 30%. ^{17, 18}.

La presencia de mutación T790M en el exón 20 del EGFR, se ha asociado a resistencia a los ITK. Los niveles elevados e intermedios de expresión de ARNm de BRCA1 (gen supresor de tumores que interviene en la reparación del ADN) se ha visto que predicen sobrevida libre de progresión (SLP) más cortas.⁶

Este estudio tuvo como objetivo determinar las características clínico histopatológicas según la nueva clasificación de adenocarcinoma pulmonar propuesta por la IASLC, la frecuencia de mutaciones de EGFR asi como las características clínicas asociadas de los pacientes con mutaciones de EGFR.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma primario pulmonar establecido entre Enero 2013 a Diciembre 2013 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), los cuales contarán con análisis de mutación de EGFR realizada por PCR en tiempo real y con material histopatológico, el cual fue analizado de manera prospectiva para su reclasificación histopatológica multidisciplinaria propuesta por la IASLC/ATS/ERS, por parte del servicio de patología del INER. Los datos clínico-patológicos recogidos para los análisis fueron edad, género, tabaquismo, exposición a humo de leña, exposición a asbesto, estadio clínico de enfermedad de acuerdo a TNM, mutación de EGFR, exón 18, exón 19, exón 20 y exón 21. Se excluyeron a pacientes con adenocarcinoma pulmonar no primario pulmonar.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana y rango para las variables continuas o como un porcentaje para las variables categóricas. En el análisis univariado, las diferencias entre los grupos se realizaron pruebas de significación con la prueba de chi-cuadrado con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba t de Student para las variables continuas. Las variables asociadas con la positividad de la mutación EGFR fueron utilizados simultáneamente en los análisis de regresión logística multivariado para determinar las características demográficas o clínicas asociadas de forma independiente con la positividad de la mutación EGFR. Los resultados de los análisis de regresión logística se informaron como odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC) y los valores de p, tomando los valores de $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Resultados

Un total de 94 pacientes con adenocarcinoma pulmonar cumplieron criterios de elegibilidad, las características clínicas y patológicas se describen en la Tabla 1.

Se encontró mutación de EGFR en CPCNP en 27 pacientes (28.72%). Las mutación del exón 19 fue identificada en 16 (59.25%), del exón 21 en 10 (37.01%) y del exón 20 en 4 pacientes(14.81%). No se encontró mutación del exón 18. Tres pacientes tuvieron dos mutaciones uno con mutación del exón 19 y 21 y dos pacientes con mutaciones en los exones 20 y 21

De los pacientes con EGFRm el 62.96% presentaban adenocarcinoma invasor con un patrón predominantemente acinar, 7.4% lepidico, 7.4% micropapilar, 7.4% sólido, 3.7% papilar y 11.1% no fue posible determinar el patrón histológico.

La comparación de las características clínicas y patológicas de los pacientes de acuerdo con el estado de mutación de EGFR se muestra en la tabla 2. Mostro que el 62.96% presentaron exposición a humo de leña frente a 43.28% no expuestos (OR, 2.22, IC 95%, 0.81-6.27; p= 0.08). Los pacientes con mutación del exón 19 presentaron 68.75% de ellos exposición a humo de leña frente a 31.25% no expuestos (OR, 2.7, IC 95%, 0.76-10.78; p= 0.08). El patrón histológico mas frecuente fue adenocarcinoma invasor predominantemente acinar 56.25%. Las características clínico patológicas entre los subtipos de mutación EGFR no fueron estadísticamente diferentes

No se encontraron diferencias significativas en relación a edad , sexo, tabaquismo, exposición a asbesto.

Tabla 1.- Características clínicas y patológicas de los pacientes

VARIABLE	NÚMERO	NO MUTADOS	MUTADOS
Total de pacientes	94	67	27
Edad media ± DS	61.41 ± 13.27	61.55±12.83	61.07±14.56
Género N (%)			
Mujer	48 (51.06)	35 (52.23)	13 (48.14)
Hombre	46 (48.94)	32 (47.76)	14 (51.85)
Histología n (%)			
Adenocarcinoma invasor predominantemente lepídico	5 (5.3)	3 (4.48)	2 (7.41)
Adenocarcinoma invasor predominantemente acinar	40 (42.55)	23(34.33)	17 (62.96)
Adenocarcinoma invasor predominantemente papilar	7 (7.45)	6 (8.96)	1 (3.70)
Adenocarcinoma invasor predominantemente micropapilar	4 (4.26)	2 (2.99)	2 (7.41)
Adenocarcinoma invasor predominantemente solido	9 (9.57)	17 (25.37)	2 (7.41)
Adenocarcinoma mucinoso con patrón predominantemente lepídico	4 (4.26)	5(7.46)	0
No determinado	48 (51.06)	11(16.42)	3 (11.11)
Fumadores n (%)			
No fumadores	54 (57.45)	19	19
Fumadores	40 (42.5)	8	11
Exposición humo de leña n (%)			
Sin Exposición	48(51.06)	38 (56.72)	10 (37.04)
Con Exposición	46(48.94)	29 (43.28)	17(62.96)
Exposición Asbesto n (%)			
Sin Exposición	63 (67.02)	46 (68.65)	17 (62.96)
Con Exposición	31 (32.98)	21 (31.34)	10 (37.03)
Estado de Mutación EGFR n (%)			
Sin mutación	67 (71.28)		
Con mutación	27 (28.72)		
Exón 18	0 (0)		
Exón 19	16 (59.25)		
Exón 20	4 (14.81)		
Exón 21	10 (37.03)		

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133-45.
3. Grünwald V, Hidalgo M. Developing Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor for Cancer Treatment. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, No. 12, June 18, 2003
4. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al: EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:13306-13311, 2004
5. Vibo GM,adshus IH. Epidermal growth factor receptor and cancer: control of oncogenic signalling by endocytosis. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 12, No 5A, 2008 pp. 1527-1534
6. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958-967.
7. Lahera ST, González HO. El receptor del factor de crecimiento epidérmico y su papel en el desarrollo tumoral. *Rev Habanera de Ciencias Medicas* 2010: 9;172-180
8. Hirsch RF, Garcia VM, Bunn Jr AP, Di Maria VM, Veve R, Bremnes MR, et al. Epidermal Growth Factor Receptor in Non–Small-Cell Lung Carcinomas: Correlation Between Gene Copy Number and Protein Expression and Impact on Prognosis. *J Clin Oncol*. 2003; 21:3798-3807.
9. Cote ML, Haddad R, Edwards DJ, et al. Frequency and type of epidermal growth

- factor receptor mutations in African Americans with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6:627–630.
10. Leidner RS, Fu P, Clifford B, et al. Genetic abnormalities of the EGFR pathway in African American patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5620–5626.
 11. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *New Engl J Med* 2009;361: 958–967.
 12. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:339–346.
 13. Chong-Kin L, Hwong-Ruey L, Soon-Hin H, Young-Kek P, Keong-Tiong C, Boon-Khaw L, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non- Small Cell Lung Cancers in a Multiethnic Malaysian Patient Population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (1), 321-326
 14. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia GF, Gallo A, Campos PA, Serrano S, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol*. 2011;6: 1955–1959
 15. Cappuzzo F, Ligorio C, Pasi AJ, Toschi L, Rossi E, Trisolini R, et al. Prospective Study of Gefitinib in Epidermal Growth Factor Receptor Fluorescence In Situ Hybridization–Positive/Phospho-Akt–Positive or Never Smoker Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The ONCOBELL Trial. *J Clin Oncol* 25:2248-2255
 16. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with

clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304: 1497–1500.

17. Mok ST, Yi Long W, Thongprasert S, Yang CH, Da-Tong C, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361.
18. Mitsudomi T, Marita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsunrutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405):an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121–28