



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

---

Facultad de Medicina



**TESIS:**

ASOCIACIÓN ENTRE EL PATRÓN HISTOLÓGICO DEL CARCINOMA PULMONAR CON LA  
MUTACIÓN DEL GEN EGFR EN EL HOSPITAL GENERAL DE MORELIA "DR. MIGUEL  
SILVA" EN LOS AÑOS 2012-2018

PRESENTA:

DR: JOB ABRAHAM AGUIRRE URBANO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA.

ASESORES DE TESIS:

DRA. MA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ  
DRA. GRACIELA VELÁZQUEZ DELGADO

MORELIA MICHOACÁN, MÉXICO, 2019.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**



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.

---

**DR. RAÚL LEAL CANTÚ**

4433763961

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

---

**DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ**

3172997

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

---

**DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE**

4434432085

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

---

**DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN.**

4432546564

JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

**DRA. MA LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ**

4341071626

ASESOR MÉDICO ANATOMOPATÓLOGO ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

---

**DRA. GRACIELA VELÁZQUEZ DELGADO**

4431429611

ASESOR MÉDICO ONCOPATÓLOGO ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL  
HOSPITAL Centro Estatal de Atención Oncológica"

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo a mi padre que siempre será mi inspiración, a mi madre que sin su fortaleza esto no sería posible, a mis hermanos que su apoyo siempre fue incondicional y a todas las personas que me ayudaron en este camino.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis Maestros Dr. Jesús A. Villagrán Uribe, Dra. Ma. Leilanie Arias González, Dra. Jazmín A. Ramírez Muñoz, Dra. Graciela Velázquez Delgado, Dra. Ana Paola Rojas Villanueva, Dra. Dra. Marisol Galván Navarrete, Dra. Lina Urania Hernandez Román, Dr. Luis Humberto Cruz Contreras por su paciencia y enseñanzas y su dedicación a la Patología.

Con respeto y gratitud a mis asesoras Dra. Ma. Leilanie Arias González, Dra. Graciela Velázquez Delgado y Mtra. Mariana Carrasco Ramírez agradezco su paciencia y dedicación para la culminación de este proyecto.

Expreso mi gratitud a los Químicos Farmacobiólogos y Técnicos histotecnólogos por sus enseñanzas y siempre cordial disposición sin la cual no hubiera sido posible la realización de este proyecto.

Igualmente agradezco a mis compañeros y amigos de residencia gracias por su compañía en la elaboración de este trabajo y sus alientos constantes para su realización.

Agradezco a secretarias del Departamento de Anatomía Patológica por su afable desempeño y personal administrativo de archivo por su amable disposición en la búsqueda de expedientes clínicos.

# Contenido

<i>RESUME</i> .....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
ANTECEDENTES DEL PROBLEMA .....	8
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	19
Trascendencia .....	19
Vulnerabilidad .....	19
Factibilidad .....	20
Clasificación ética .....	20
OBJETIVOS .....	20
Objetivo general .....	20
Objetivos específicos .....	20
MATERIAL Y MÉTODO .....	21
Tipo y clasificación del estudio .....	21
Universo o población .....	21
Muestra.....	21
Definición de las unidades de observación .....	22
Criterios de inclusión .....	22
Criterios de exclusión .....	22
Criterios de eliminación .....	21
DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA .....	22
SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	23
Fuente .....	23
Metodología: .....	23
Plan de análisis estadístico .....	23
Análisis descriptivo .....	23
Análisis inferencial .....	23
ASPECTOS ÉTICOS .....	24
RESULTADOS .....	25
DISCUSIÓN.....	40
CONCLUSIÓN .....	43
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	44
ANEXOS .....	50

**RESUMEN:** Se ha calculado que el cáncer de pulmón ocurre en el mundo cerca de 1.8 millones de casos nuevos al año y causa 1.6 millones de muertes. En México es la cuarta neoplasia maligna en frecuencia en mujeres y la sexta en hombres, pero es la primera causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en el país. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo con el objetivo de establecer si existía una relación entre el patrón histológico del carcinoma pulmonar con la mutación del gen EGFR mediante el análisis de los reportes del archivo del laboratorio de anatomía patológica del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” en el periodo del 2012-2018 que tuvieran el diagnóstico de carcinoma pulmonar y que contaran con el estudio de la mutación del gen EGFR. **Resultados:** Se incluyeron 44 reportes histopatológicos de pacientes con carcinoma pulmonar y reportes de mutación del gen EGFR, de ellos fueron 20 de mujeres (45.5%) y 24 de hombres (54.5%). La edad varió de 38-83 años con una media de  $62.4 \pm 11.8$  años. 39 reportes histopatológicos (88.6%) fueron adenocarcinomas y 5 (11.3%) de carcinomas epidermoides. El patrón histológico que más se presentó fue el acinar 14 casos (31.38 %) seguido del lepidico 13 casos (29.5%). Con antecedente de tabaquismo 32 casos (72.7%) y sin antecedente 12 casos (27.3%). El tamaño del tumor el menor fue de 2 cm y el mayor 7 cm con una media de  $3.8 \text{ cm} \pm 1.514 \text{ cm}$ . La frecuencia de la mutación del gen EGFR fue de 6 (13.6 %) y sin la mutación 38 (86.4%). **Conclusiones:** No existe una relación entre el patrón histológico y la mutación de gen EGFR, al igual que en otros estudios la frecuencia se observó más en mujeres. Los patrones principalmente involucrados son el acinar y lepidico. Dada la naturaleza transversal descriptiva de este estudio, tiene ciertas limitaciones. Primero, los registros médicos y los informes de biopsia de algunos pacientes estaban incompletos y la información en algunos casos faltaba o no estaba disponible, muchos pacientes recibieron tratamiento o seguimiento en diferentes instituciones, en consecuencia, no se pudo recuperar la información. Concluimos que los perfiles moleculares son una

herramienta de suma utilidad en el planteamiento de ofertas terapéuticas en todos los carcinomas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En México el cáncer de pulmón en frecuencia es la cuarta neoplasia maligna en mujeres y la sexta en hombres. Es la primera causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en el país.

El servicio de Patología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se encarga de procesar y hacer el diagnóstico histopatológico del cáncer de Pulmón, todos los reportes que se tienen documentados y registrados en el servicio hasta el año 2015, están elaborados con la clasificación de la OMS (WHO) del 2012. Actualmente se utiliza la clasificación de 2015.

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva” para el soporte del estudio del cáncer de pulmón, se complementa el apoyo de un servicio externo (LABOPAT® estudios moleculares) para la determinación en la mutación del gen EGFR. Un resultado positivo de esta mutación en la muestra determina que el paciente es candidato para las terapias dirigidas con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) aumentando las tasas de supervivencia del paciente. Sin embargo, nunca se analizó si el reporte de esta mutación tenía una asociación con los patrones histológicos que se le describieron a las piezas en las que se realizó dicho estudio. Ante esto nos hicimos la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe asociación entre el patrón histológico del carcinoma pulmonar con la expresión de la mutación del gen EGFR?

## **ANTECEDENTES DEL PROBLEMA**

En México entre los diferentes tipos de carcinomas en la mujer el de pulmón se encuentra en cuarto lugar de frecuencia siendo el adenocarcinoma el más común y segundo en hombres. Sin embargo, es

el tumor más letal por lo que se ubica como la primera causa de muerte por cáncer, estimándose que cada año fallecen cerca de ocho mil mexicanos por esta neoplasia. <sup>1</sup>

Varios son los factores que se relacionan con esta enfermedad, el más importante es el del tabaquismo. Para un fumador es 20 veces mayor el riesgo que un no fumador. Se estima que aun dejando de fumar el riesgo sigue aumentando con la edad a un ritmo más rápido, que en aquéllos que nunca fumaron. <sup>2</sup>

Los factores ambientales que se han asociado con una mayor incidencia incluyen: La exposición al humo, amianto, radón, metales como el arsénico, cromo y níquel, la radiación ionizante e hidrocarburos aromáticos policíclicos y radioterapia que se utiliza para el tratamiento de otras neoplasias puede aumentar el riesgo. <sup>3</sup>

De los diferentes factores de riesgo que existen, los genéticos han sido muy estudiados sobre todo las mutaciones de EGFR, ALK y ROS1, no son mutaciones exclusivas del cáncer de pulmón, pero en el caso de los adenocarcinomas de pulmón se ha visto que se presentan diferentes incidencias dependiendo del lugar y etnia estudiada. Se ha podido observar que la prevalencia varía entre el 30% y 40% en algunas poblaciones como las asiáticas y entre 2% –7% en poblaciones de América. Se ha observado en adenocarcinomas de pulmón conmutación del gen EGFR se asocia con: Pacientes jóvenes, mujeres, asiáticos y a no fumadores. <sup>4</sup>

El papel del patólogo es ampliamente reconocido en la determinación de la realización de las pruebas de biomarcadores de cáncer pulmonar. El patólogo tomará esta decisión basado en el tipo histológico y la selección del tejido que se analizará. Desde hace varios años, la literatura en patología ha fomentado el diagnóstico por la variante histológica, para la selección de terapia dirigidas. <sup>5</sup>

Diferentes asociaciones se han encargado de establecer los parámetros para el diagnóstico del cáncer de pulmón destacando la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón. Estos grupos de trabajo se han encargado de la clasificación y de sugerir diferentes puntos para el entendimiento siendo uno de los de mayor importancia el de diferenciar entre carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma mediante la utilización de anticuerpos como TTF-1 para el adenocarcinoma y P40 para el carcinoma epidermoide para lograr la diferenciación. La última revisión se realizó en el año 2015 publicándose en el libro de la Organización Mundial de la Salud (WHO) para tumores de pulmón, pleura, timo y corazón. [6](#)

Durante la última década los estudios han identificado un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones en EGFR; estos pacientes también muestran una respuesta positiva a terapias dirigidas como los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) aumentando las tasas de supervivencia de los pacientes. La mayoría de estas mutaciones activadoras de EGFR corresponden a la sustitución de leucina a arginina en la posición 858 (L858R) en el exón 21 y en el exón 19 deleciones genéticas. [6](#)

Se han realizado varios estudios que intentan identificar la correlación histológica de los carcinomas de pulmón y su relación con las mutaciones del gen EGFR aún no es claro esta relación pero las conclusiones a las que se han llegado en algunos estudios son por ejemplos los realizados en la escuela de medicina de la Universidad de Northwestern en Chicago, donde se estudiaron 200 muestras de biopsias de adenocarcinomas de las cuales 41 tuvieron mutación del gen EGFR sugiriendo que las mutaciones del gen EGFR se encuentran en el 5% al 20% de los pacientes blancos. Otras de las conclusiones fueron que aunque las mutaciones del gen EGFR se observan con frecuencia en mujeres no fumadoras con adenocarcinoma invasivo que tienen un patrón lepidico predominante

también se ha observado un porcentaje significativo en el patrón histológico acinar y las variantes papilares. Las mutaciones más comunes en el adenocarcinoma de pulmón fueron: L858R en el exón 21 que estuvo presente en 12 pacientes (29%) y las deleciones en el exón 19 (incluidas E746 y L747) en 34 pacientes (54%).<sup>7</sup>

En Latinoamérica los estudios más grandes fueron realizado en Chile por Roger Gejman y colaboradores en la Pontificia Universidad Católica de Chile donde se analizaron 1045 biopsias de pulmón de los cuales 50.91% eran mujeres y 49.09% eran hombres. La edad en el diagnóstico del momento fue de 65 años con un rango de 19 a 90 años de los cuales 21.7% de estos pacientes tenían mutación en el gen EGFR. Las características clínico-patológicas de los pacientes con mutación de EGFR fueron que era más frecuente en mujeres no fumadoras o fumadoras leves que se define como 30 paquetes de cigarrillos por año. Las características histológicas del carcinoma de pulmón pueden jugar un papel en la predicción del resultado en pacientes con mutación de EGFR que se tratan con inhibidores de la tirosin cinasa (TKI), este estudio sugiere que los pacientes con mutaciones de EGFR con un patrón sólido predominante de adenocarcinoma tienen una respuesta general significativamente peor a los inhibidores de la tirosin cinasa.<sup>8</sup>

En México existe un estudio similar, realizado por Carla Paola Sánchez-Ríos, Uriel Rumbo-Nava, Renata Báez-Saldaña, Rosa Ma. Rivera-Rosales, fue echo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", en la ciudad de México el cual 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 entre patrón histológico. 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 en 82 muestras, lo cual fue correspondiente a un 32.5%. 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 paciente para exón 20. Lo que correspondió en este caso el exón mutado con mayor frecuencia en el género femenino fue el exón 19, con un porcentaje de 37.5%, seguido del exón 21 y la menor frecuencia de mutación fue para el exón 20. Respecto al patrón histológico existió predominio en patrón sólido en ambos géneros, el papilar también se encontró con mayor frecuencia en el género femenino. En aquellos pacientes con un índice tabáquico mayor a 20 paquetes al año presentaron un patrón predominante acinar en ambos géneros. Según la clasificación propuesta, los adenocarcinomas con patrón lepidico se asocian más con mutaciones de EGFR ( $p < .001$ ). Ellos determinaron que el subtipo no debe utilizarse para excluir a los pacientes del tratamiento con TKI ya que las mutaciones del EGFR se encuentran en los adenocarcinomas de pulmón de otros subtipos. Se reportaron diferencias en los subgrupos por género y patrón siendo más predominante en el sexo femenino el patrón lepidico. No existen reportes en México sobre el patrón histológico y la relación con la mutación del gen EGFR y se debe tomar en cuenta que existe una influencia directa con el pronóstico y tratamiento. [9](#)

La WHO en el año 2015 propone diferentes cambios con su versión anterior del año 2004 y 2012. Estas diferencias se basan en su mayoría por los resultados en los estudios de inmunohistoquímica, los hallazgos en la microscopía de luz y los estudios moleculares han llevado a realizar una mejora clasificación y en consecuencia a mejores terapéuticas. [10](#)

La clasificación previa fue la realizada en el año 2012, la actualización en 2015 toman las recomendaciones de diferentes paneles multidisciplinarios de expertos como los de la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Asociación Torácica Americana y la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS). Las observaciones se basan en la comprensión de las vías moleculares específicas que llevan a la formación de las neoplasias malignas,

abriendo nuevas vías para el tratamiento y la caracterización molecular de los pacientes. [11](#)

Distinguir el carcinoma escamoso de otros subtipos, en especial el adenocarcinoma es importante sobre todo en aquellos con enfermedad en etapa avanzada, ya que ciertos tratamientos están contraindicados para los que presentan una histología escamosa por tener menor eficacia o mayor potencial para causar efectos adversos. [12](#)

Uno de los puntos más importantes entre la clasificación del 2012 y la del 2015 es que la clasificación de OMS de 2012 no aborda la diferencia entre las biopsias de tumores de células pequeñas y tumores de células no pequeñas; el nuevo esquema de clasificación ofrece pautas sobre cómo usar un panel de tinciones de inmunohistoquímicas ya que en algunos casos las características de una línea no son específicas sobre todo en biopsias pequeñas. [13](#)

Como se ha mencionado el adenocarcinoma es el tipo más común de cáncer de pulmón en las series contemporáneas y representa aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de pulmón; se ha recomendado por la OMS que todos los tumores de células no pequeñas se les debería hacer una prueba de detección de mutaciones conductoras. [14](#)

El diagnóstico histológico necesita exponer que existen formaciones de glándulas neoplásicas, otro punto importante es demostrar la expresión de marcadores de neumocitos mediante estudios de inmunohistoquímica como lo son TTF-1, napsina o la mucina intracitoplasmática. Lo complicado muchas veces reside en que existe una variación significativa en la extensión y la arquitectura de las formaciones glandulares neoplásicas, mostrando patrones de crecimiento sólido, papilar, micropapilar y lepidico que pueden dar expresión de marcadores de mucina o neumocito. Estos patrones tienen importancia pronóstica sobre todo basado en el subtipo que predomine. [15](#)

Los patrones menos comunes incluyen cribiformes, coloides, entéricos y fetales. Es importante diferenciar patrones ya que también tendrán una evolución clínica diferente; por ejemplo, los patrones cribiformes, sólido y micropapilar tienen una importancia pronóstica adversa mientras que los patrones sólidos y micropapilares pueden predecir un mejor pronóstico ya que poseen una mejor respuesta a la quimioterapia adyuvante después de la resección completa, en el caso de los adenocarcinomas sobre todo los de subtipo mixto también presentan una mejor respuesta al tratamiento neoadyuvante.<sup>17</sup>

Otra de las diferencias entre las clasificaciones consiste en el término lepidico que se refiere al crecimiento no invasivo a lo largo de septos alveolares intactos. Esta lesión en la antigua clasificación se conocía como carcinoma bronquioloalveolar (BAC), otra forma de entenderlo es que se trata de un adenocarcinoma con crecimiento que sólo va a revestir espacios alveolares preexistentes. Puede ser entendido como un carcinoma *in situ* ya que no puede invadir el estroma ni la pleura y no puede dar metástasis. Antes se identificaban con dos tipos de variantes, una no mucinosa, que tenía un origen en células claras o en neumocitos tipo II y la mucinosa constituida por células cilíndricas altas llenas de mucina, la diferencia de éstas no solo abarca su origen celular sino también sus diferentes características clínicas; por ejemplo, los no mucinosos se asocian a mutación de EGFR con inmunohistoquímica es positivo con CK7 y TTF1 negativo con CK20 y da imagen en vidrio esmerilado en la tomografía axial computarizada. La mucinosa es con frecuencia multicéntrica, más extensiva, puede presentar imagen pseudoneumónica con compromiso de todo un lóbulo está relacionada con mutación de K-Ras no con mutación de EGFR, en los estudios de inmunohistoquímica es positivo con CK20 y puede no ser positivo con CK7 y TTF1 en la TAC presenta imagen de consolidación.<sup>16</sup>

En la actualización del 2015, cuando se trata de adenocarcinomas de tipo invasivo se clasifican según su patrón predominante y es muy importante

mencionar el porcentaje del componente lepidico junto con una lista de los otros patrones observados y sus porcentajes, La OMS recomienda reportarlo con intervalos de 5 %, por lo general los patrones que se ven más son acinares y sólidos pero puede ocurrir cualquier combinación. Otra de las diferencias entre la clasificación del 2012 y la del 2015 residen en la mención de un nuevo patrón conocido como patrón de propagación a través de los espacios aéreos (STAS) [16](#)

Los subtipos de adenocarcinoma de células claras, rabdoideas y anillo de sello han sido discontinuados reconociendo estos como características citológicas que deben incluirse como descripciones cuando están presentes en cualquier cantidad. [16](#)

Se introduce el termino adenocarcinoma mucinoso invasivo para identificar una variante separada. Este término excluye los tumores que cumplen con los criterios de carcinoma *in situ* o adenocarcinoma mínimamente invasivo. Otras variantes del adenocarcinoma invasivo incluyen el adenocarcinoma coloide, fetal y entérico. El carcinoma *quístico* mucinoso se ha reclasificado en la categoría de adenocarcinoma coloide. La resección del carcinoma coloide generalmente es curativa, pero se han notificado varios casos con metástasis a distancia en el cerebro o el hueso. [17](#)

En las biopsias pequeñas se presentan lesiones sin patrones de adenocarcinoma identificables, pero en las cuales las tinciones inmunohistoquímicas apoyan el diagnóstico de adenocarcinoma, por ejemplo, TTF-1 positivo se utiliza la terminología "carcinoma de células no pequeñas que favorece el adenocarcinoma. [18](#)

En la resección de manera similar a las biopsias un carcinoma de células no pequeñas indiferenciado morfológicamente con positividad para el TTF-1 ahora se clasifica como un adenocarcinoma con un patrón completamente sólido basado en la inmunohistoquímica, a diferencia de un carcinoma de células grandes que se utilizaba en la clasificación del 2012. [18](#)

Las entidades que se presentaron en la clasificación de la OMS de 2012 que continúan en la clasificación de 2015 son las siguientes: En el caso del adenocarcinoma papilar se clasifican por separado y se dividen en papilares y micropapilares [19](#)

En los adenocarcinomas fetales algunos consideran que los antes denominados tumores endodérmicos que se parecen al pulmón fetal representan un subconjunto monofásico del blastoma. El blastoma pulmonar clásico es un tumor bifásico en el que el adenocarcinoma fetal se acompaña de un componente mesenquimal primitivo que se parece al componente blastomatoso de los tumores de Wilms renales. Independientemente de su histogénesis verdadera los adenocarcinomas fetales tienen una apariencia histológica distintiva y se asocian con un mejor pronóstico que los adenocarcinomas pulmonares típicos. [20](#)

Uno de los grandes avances de la última década en esta área se basa en el diagnóstico y tratamiento bajo el concepto de medicina personalizada donde las decisiones terapéuticas se basan en las características histológicas y genéticas específicas del tumor adquirido. [21](#)

Se ha demostrado que las mutaciones de EGFR y los reordenamientos de cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y el protooncogen tirosina-proteína quinasa-1 (ROS-1) se encuentran principalmente en el adenocarcinoma; que medicamentos como pemetrexed son efectivos en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado en lugar de carcinoma de células escamosas y que el bevacizumab está contraindicado en pacientes con carcinoma de células escamosas. [22](#)

Debido a las implicaciones terapéuticas hoy en día las principales sociedades clínicas y de patología recomiendan las pruebas moleculares

para la mutación de EGFR y la reorganización de ALK en tumores clasificados como adenocarcinoma y en los casos en que no se puede excluir un componente de adenocarcinoma. [22](#)

No todos laboratorios del mundo tendrán acceso a inmunohistoquímica ni siquiera a una tinción de mucina y en este contexto el diagnóstico carcinoma de células no pequeñas no específico puede ser frecuente. [23](#)

Una de las recomendaciones es que al menos debe usarse un anticuerpo para la diferenciación escamosa y glandular; por lo tanto, un panel simple de TTF-1 y p40 puede clasificar la mayoría de los casos de cáncer de pulmón de células no pequeñas no específico. Si estas tinciones son negativas es necesario la realización adicional de otras pruebas para confirmar un diagnóstico de carcinoma y para excluir una metástasis. Si la reactividad del TTF-1 está presente en una población de células tumorales y otra población es positiva para los marcadores escamosos esto puede aumentar la posibilidad de carcinoma adenoescamoso. [24](#)

Tenemos que entender que para el tratamiento de esta enfermedad la elección se basará en la histología, la presencia o ausencia de mutaciones y factores específicos del paciente como la edad, la comorbilidad y preferencias con respecto al tratamiento. [25](#)

Siempre que sea posible a los pacientes se les debe evaluar el tejido tumoral para determinar la expresión del ligando 1 (PD-L1). A los pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas no escamoso se les debe realizar pruebas genéticas para detectar la presencia de EGFR, o el oncogén ALK y otras mutaciones. Para los pacientes cuyo tumor contiene una mutación el uso de (TKIs) específico es el enfoque inicial preferido. Si se tolera dicho tratamiento se continúa hasta que haya evidencia de enfermedad no progresiva. [26](#)

El tratamiento inicial para pacientes cuyo tumor no contiene una mutación conductora dependerá del nivel de expresión de PD-L1. En la mayoría de los pacientes con carcinoma de células no pequeñas no escamoso o en una etapa avanzada y expresión alta de PD-L1  $\geq 50$  por ciento de las células tumorales positivas se prefiere tratamiento de primera línea con monoterapia con pembrolizumab; sin embargo, para aquéllos con enfermedad rápidamente progresiva o una carga tumoral muy alta puede conducir a un declive funcional que impide el tratamiento con quimioterapia en la línea posterior es preferible la quimioterapia concurrente y la inmunoterapia. Para aquéllos con expresión de PD-L1 baja o intermedia ( $< 50$  por ciento de las células tumorales con tinción) la combinación a base de platino apropiado al patrón histológico con inmunoterapia que ha demostrado mejorar la supervivencia. [26](#)

Además de la terapia sistémica el tratamiento dirigido a sitios específicos de metástasis y hacia el control de los síntomas puede desempeñar un papel importante en el manejo general de los pacientes. [27](#)

Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico con deleciones del exón 19 son más susceptibles a terapia inmunológica que en pacientes con otras mutaciones del exón. [27](#)

Se ha demostrado que los grupos raciales presentan diferente incidencia en la presencia de mutaciones que predisponen al cáncer de pulmón pero esta característica por sí sola y no debe ser utilizada como base para seleccionar pacientes para mutación en EGFR y dar tratamiento con inhibidor de la proteína tirosina cinasa; sin embargo, es importante evaluar a los grupos étnicos debido a su posible clínica. [28](#)

La incidencia en la mutación del EGFR son aproximadamente 30% en poblaciones asiáticas, 15% en blancos y 19% en afroamericanos. Sin embargo, los datos sobre la frecuencia de mutaciones de EGFR en adenocarcinoma de pulmón entre los hispanos no está bien determinado.

Existen algunos estudios que reportan una incidencia de 33.2% en los países latinoamericanos. [29](#)

Existen diferentes mutaciones, pero la más común es una mutación puntual secundaria T790M en el exón 20 del gen EGFR que se presenta en el 50-60% de estos pacientes. [30](#)

Cuando se procesan pequeñas biopsias a menudo no hay suficiente tejido para pruebas moleculares o el re-biopsiado es difícil de lograr, por estas razones, no se puede detectar el estado de mutación de EGFR para numerosos pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado. [31](#)

En algunos estudios se ha demostrado que las variedades histológicas lepidico, papilar y acinar, indican mayor incidencia de mutación de EGFR, mientras que la presencia de subtipos sólidos o componentes mucinosos indican mayor mutación KRAS otro parámetro a analizar son los niveles séricos de CEA pueden estar asociados con el subtipo histológico y la mutación de EGFR en un exón específico. [32](#)

## **JUSTIFICACIÓN.**

**Magnitud del Problema:** Se determinó que el cáncer de pulmón es la cuarta neoplasia maligna en frecuencia en mujeres y la sexta en hombres en México. Es la primera causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en el país. Dos poblaciones en las que se evaluó la asociación histopatológica, con la mutación de gen EGFR fue en pacientes asiáticos donde se estableció una prevalencia de 60% y la europea que encontró prevalencias de un 10-15%.

**Trascendencia:** Existen pocos estudios en Latinoamérica que estudien la relación entre el patrón histológico y la mutación en el adenocarcinoma de pulmón con mutación en el gen EGFR.

**Vulnerabilidad:** Fue el primer estudio realizado en la población Michoacana y su relevancia implicaría mantener el estudio de dicha mutación de manera constante.

Factibilidad: En el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” existe una población con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón con ampliación del Gen EGFR. La realización del estudio no requirió costo alguno dado que esas pruebas ya fueron realizadas y se cuenta con el material en el servicio de Patología.

Clasificación ética: El riesgo de este estudio es menor al mínimo dado que se revisaron muestras y resultados de patología.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

Estudiar si existe una asociación entre el patrón histológico (lepídico, micropapilar, papilar, sólido) y la mutación de EGFR en el carcinoma pulmonar en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” en el periodo del 2012-2018.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar el diagnóstico histopatológico con los criterios actuales y su positividad a la mutación del gen EGFR así como la variabilidad diagnóstica interobservador.
2. Identificar variantes histológicas más comunes en el carcinoma de pulmón de pacientes con ampliación del gen del factor de crecimiento epidérmico.
3. Describir características generales que estuvieron señaladas en los reportes de los pacientes.

### **Hipótesis.**

No requirió hipótesis

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo y clasificación del estudio**

Retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

### **Universo o población**

Reportes histopatológicos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón del departamento de anatomía patología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” que presentaron estudio de mutación del receptor EGFR.

### **Muestra**

Reportes histopatológicos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón del departamento de anatomía patología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en quienes se realizó estudio de mutación del receptor EGFR en el periodo de los años 2012 -2018.

### **Definición de las unidades de observación**

Reportes histopatológicos de pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón del departamento de anatomía patología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” en quienes se realizó estudio de mutación del receptor EGFR en el periodo de los años 2012 -2018.

### **Definición del grupo control**

No aplicable.

### **Criterios de inclusión**

Reportes histopatológicos de pacientes del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” con diagnóstico de carcinoma pulmonar con estudio de mutación del gen EGFR.

### **Criterios de exclusión**

Reportes o resultados extraviados o incompletos.

**Criterios de eliminación** No aplica.

#### IV.9.- Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable	Descripción	Tipo	Medida
Determinar el diagnóstico histopatológico con los criterios actuales y su positividad a la mutación del gen EGFR, así como la variabilidad diagnóstica interobservador	Clasificación histológica	Patrón y características celulares que adquieren los diferentes carcinomas de pulmón para su clasificación	Variable Nominal	Adenocarcinoma carcinoma epidermoide
	Mutación gen EGFR	Alteración genérica en el factor de crecimiento epidermoide	Variable dicotómica	Positivo a la mutación Negativo a la mutación
	Variabilidad interobservador	Porcentaje de concordancia en diagnósticos	Cuantitativa ordinal	% de concordancia
Describir variantes histológicas más comunes en el carcinoma de pulmón de pacientes con ampliación del gen del factor de crecimiento epidérmico.	Subtipos histológicos	Patrón de crecimiento tumoral	Variable nominal	Queratinizante No queratinizante Lepídico Sólido Papilar Acinar
Identificar características generales que estén señaladas en los reportes de los pacientes	Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra, lo masculino de los femeninos	Variable dicotómica	Femenino Masculino
	Antecedente de tabaquismo	Antecedente de fumar	Variable dicotómica	Sí fumador No fumador
	Tamaño tumor	Dimensión de la neoplasia	Variable numérica continua	Centímetros
	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Variable discreta	Años

## **SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

**Fuente:** Se revisaron los reportes clínicos de los pacientes con diagnóstico clínico de adenocarcinoma de pulmón con mutación del gen EGFR en el período 2012-2018.

### **Metodología:**

1. Se identificaron los casos de pacientes con carcinoma de pulmón que contaron con estudio de mutación de EGFR que fueron diagnosticados en el Hospital General de Morelia “Miguel Silva” en el período 2012 – 2018 mediante revisión de expedientes clínicos.
2. Se consiguieron las laminillas de los pacientes seleccionados.
3. Se recolectaron los datos de pacientes con carcinoma de pulmón positivos a mutación de EGFR.
4. Se revisaron nuevamente las laminillas y se reclasificaron los casos basada en los nuevos criterios de la OMS del 2015.
5. Se reclasificaron los casos por 2 patólogos que realizaron e hicieron su diagnóstico por separado y se compararon.
6. La información fue recabada en la hoja de recolección de Datos (anexo 1) y se vació en Excel.
7. Se realizó análisis estadístico e interpretación de los datos.

### **Plan de análisis estadístico:**

- Análisis descriptivo:
  - Cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas cálculo de medias, desviación estándar y rangos.
- Análisis inferencial:
  - Para la asociación entre las variables cualitativas se realizó la prueba de  $X^2$  para un intervalo de confianza de 95% y 1 grado de libertad con un  $\alpha$  de 5%. Para variables cuantitativas, se

realizó una prueba de normalidad con el test de Shapiro Wilk (n=50). Para comparar la media de variables cuantitativas entre el grupo mutado y no mutado se empleó T de Student. Se realizó prueba de correlación por rangos de Spearman para establecer la correlación entre la mutación y patrón histológico. Se consideró como valor estadísticamente significativo  $p \leq 0.05$ . Para todo valor de  $p \leq 0.05$ , se acepta  $H_a$  y se rechaza  $H_o$ ; para  $p \geq 0.05$ , se acepta  $H_o$  y se rechaza  $H_a$ .

El programa estadístico que se empleó fue SPSS versión 21 (SPSS Inc., Chicago Illinois, USA).

### **ASPECTOS ÉTICOS:**

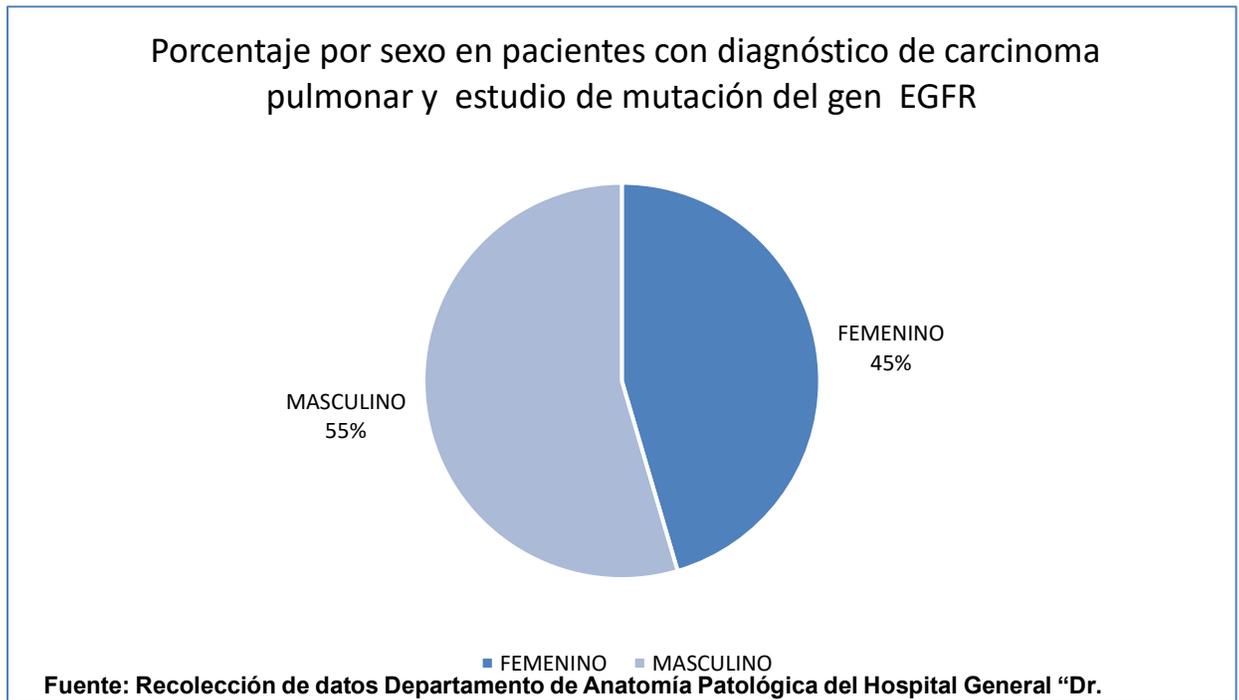
Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud Pública que clasifica la investigación como sin riesgo.

También se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Rio de Janeiro (2014).

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por el Comité de Investigación y de Ética en Investigación para ser revisado y analizado cumpliendo con las normas antes mencionadas y autorización de las autoridades de la unidad.

## RESULTADOS

Se realizó una revisión de 44 reportes histopatológicos con diagnóstico de carcinomas pulmonares en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” del 2012-2018 estos contaban con estudio de la mutación del gen EGFR, laminillas y archivo clínicos. Las características de los reportes histopatológicos estudiados fueron 20 mujeres (45.5%) y 24 hombres (54.5%). Se observa el porcentaje y frecuencia en la **gráfica y tabla 1**. La edad fue de 38-83 años con una media de  $62.4 \pm 11.8$  años.

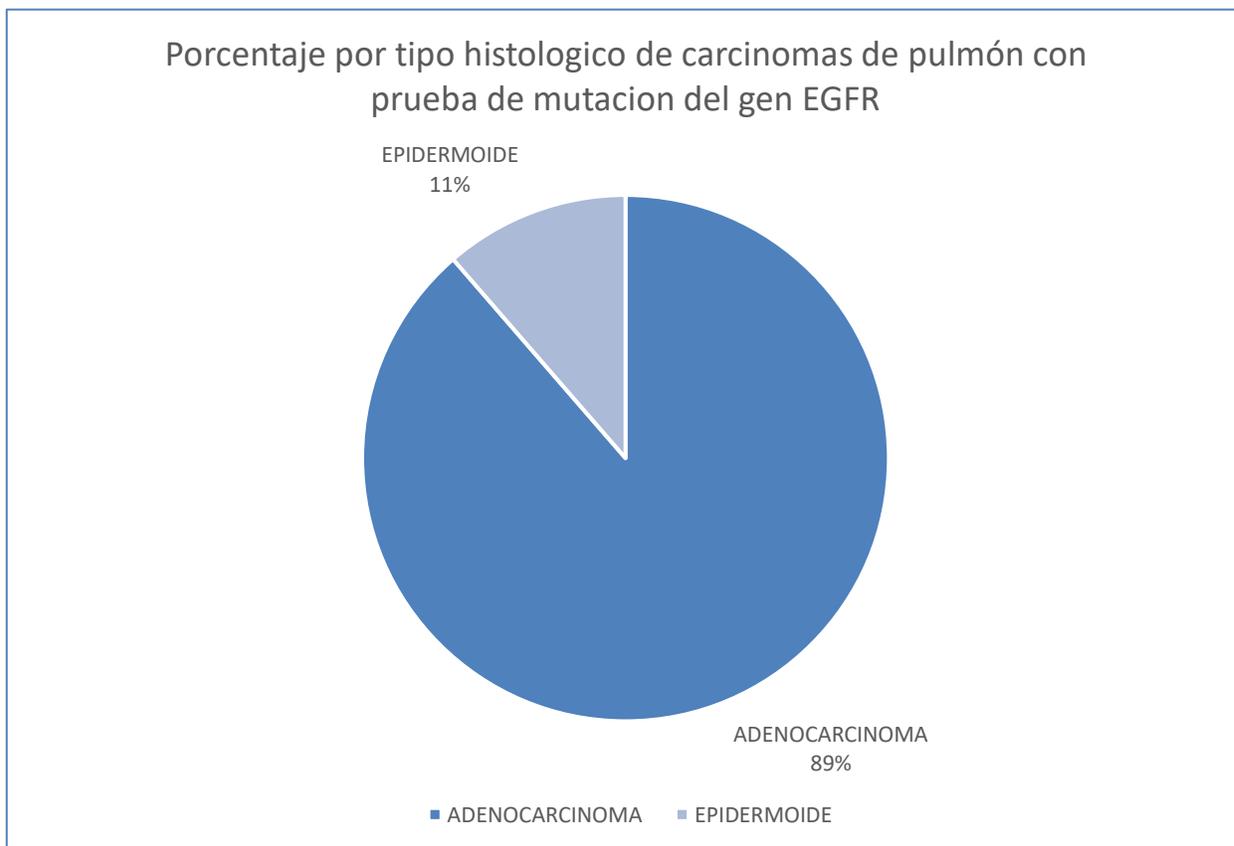


**Tabla 1. Frecuencia y porcentaje por sexo en pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar y estudio de mutación del gen EGFR**

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	20	45.5
Masculino	24	54.5
Total	44	100.0

Recolección de datos: Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

La muestra de carcinomas de pulmón con mutación del gen EGFR estaba formado de 39 reportes histopatológicos (88.6%) de adenocarcinomas y 5 (11.3%) de carcinomas epidermoides la frecuencia y porcentaje se observa en la **tabla y gráfica 2**.



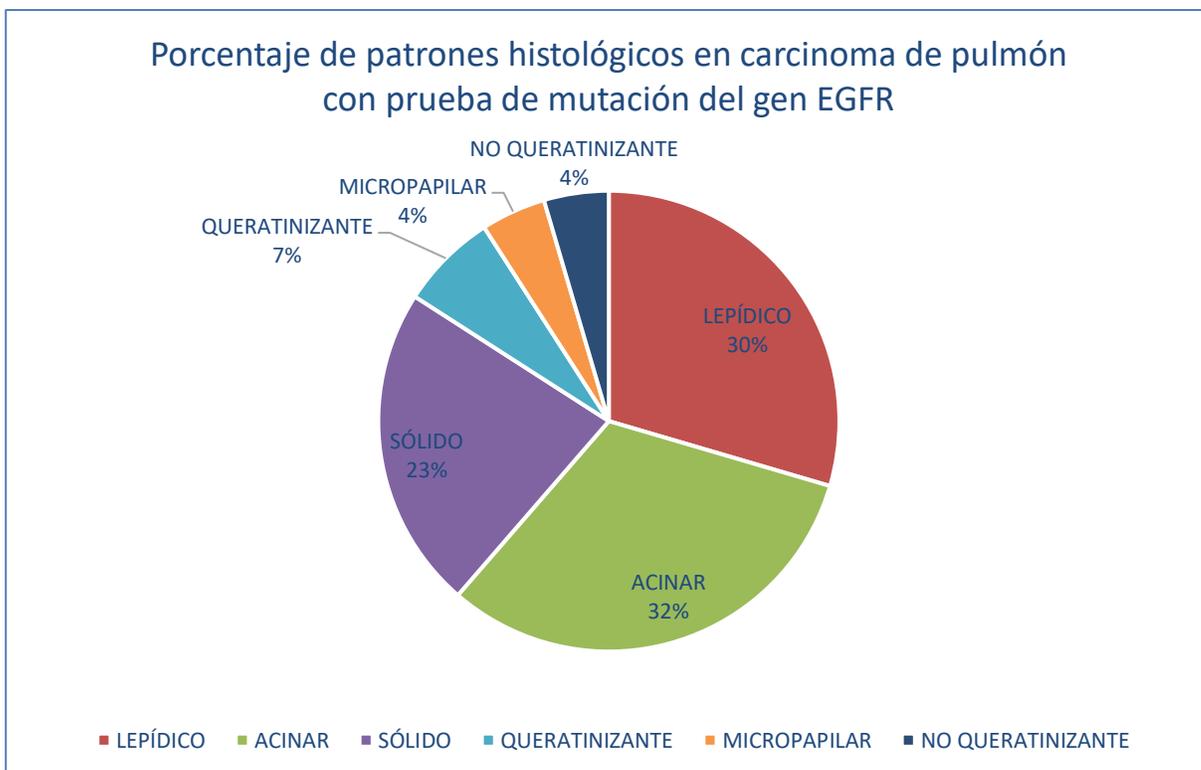
Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

**Tabla 2. Frecuencia y porcentaje por tipo histológico en pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar y estudio de mutación del gen EGFR**

Tipo histológico	Frecuencia	Porcentaje
Adenocarcinoma	39	88.6
Epidermoide	5	11.4
Total	44	100.0

Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

En cuanto a los resultados obtenidos conforme al patrón histológico, se observó que el patrón más frecuente fue el acinar 14 (31.38 %) seguido del lepidico 13 (29.5%). El porcentaje y la frecuencia se observa en la **tabla y**



**Fuente:** Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

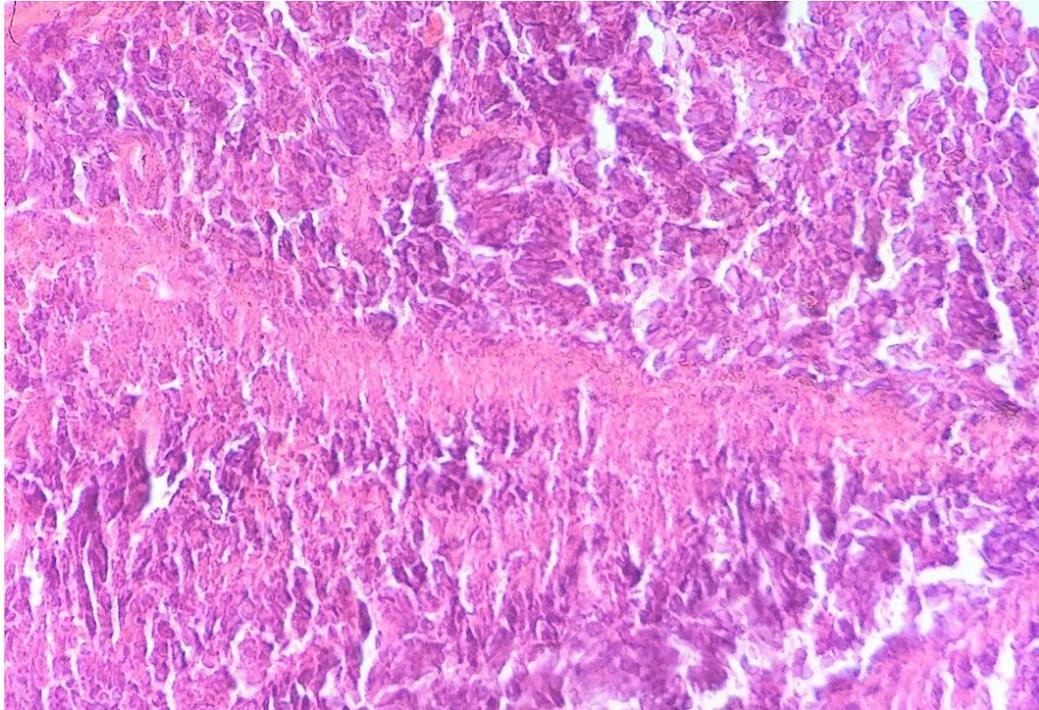
**Tabla3. Frecuencia y porcentaje de patrones histológicos en carcinoma de pulmón con prueba de mutación del gen EGFR**

PATRÓN HISTOLÓGICO	Frecuencia	Porcentaje
LEPÍDICO	13	29.5
ACINAR	14	31.8
SÓLIDO	10	22.7
QUERATINIZANTE	3	6.8
MICROPAPILAR	2	4.5
NO QUERATINIZANTE	2	4.5
Total	44	100.0

**Fuente:** Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

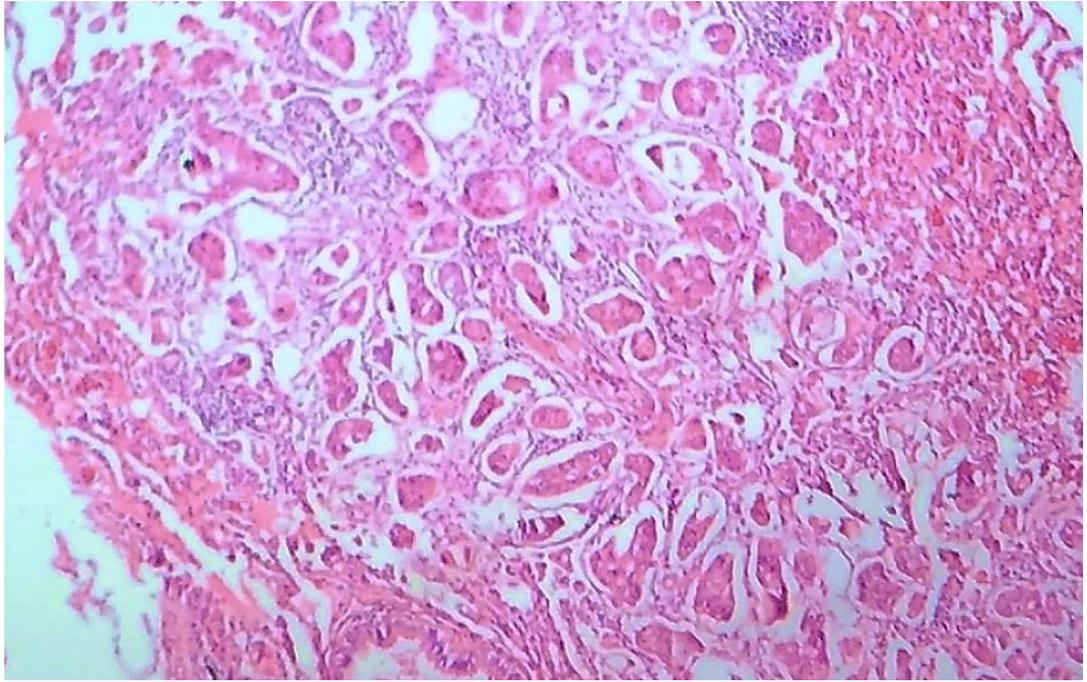
Los patrones histológicos más representativos se observan en las siguientes imágenes.

En la imagen 1, se observa corte de pulmón teñido en hematoxilina y eosina, se encuentran pequeñas estructuras acinares acompañadas de áreas de estroma desmoplásico, correspondiendo con diagnóstico de adenocarcinoma con patrón histológico acinar.

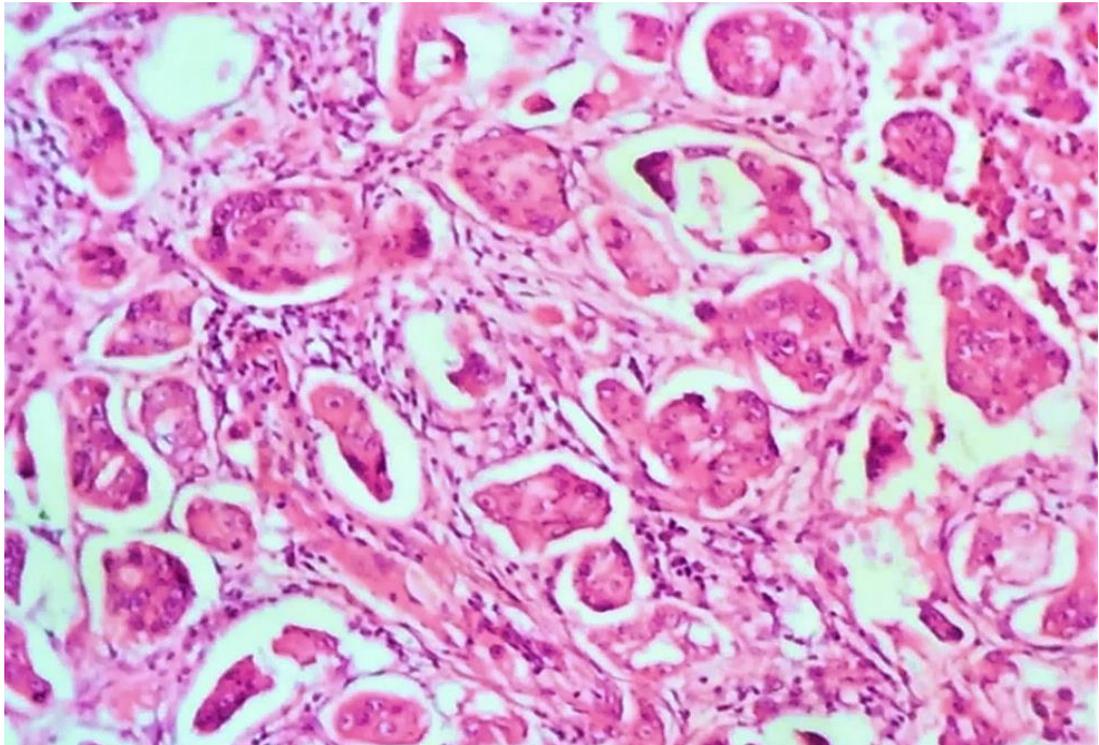


**Imagen 1. Adenocarcinoma Acinar 5x Fuente: Datos del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva", número de folio B2014-7494**

En la imagen 2, se observa corte de pulmón teñido en hematoxilina y eosina a 5X, se encuentran pequeñas papilas que carecen de núcleos fibrovasculares verdaderos en la imagen 3 se observa con un objetivo de 10X células tumorales cuboidales con leve atipia nuclear.

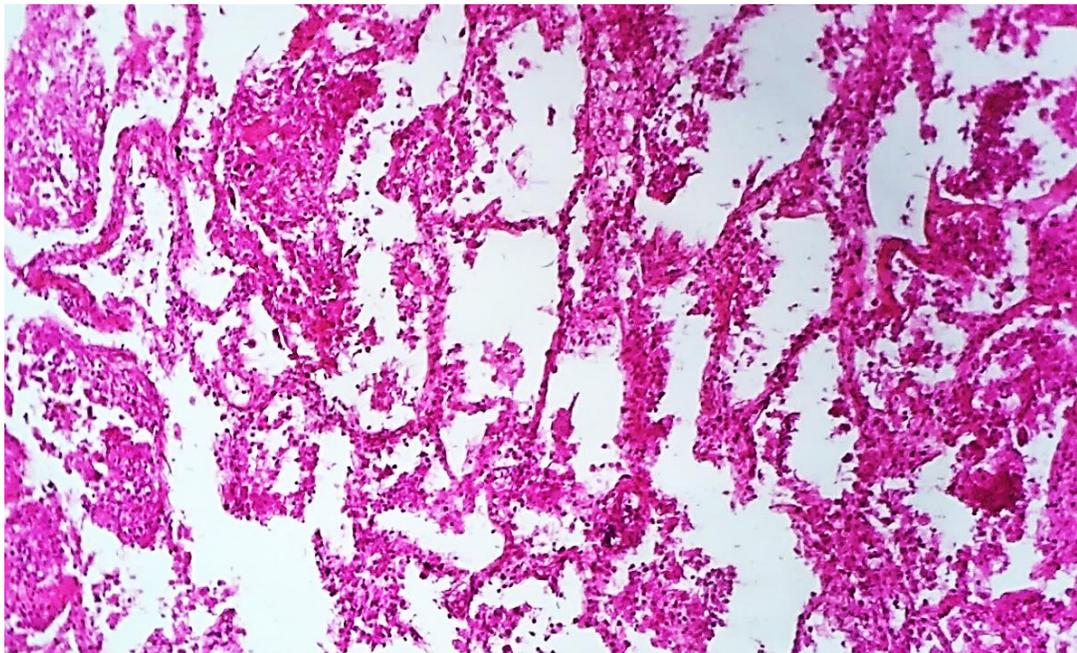


**Imagen 2. Adenocarcinoma micropapilar 5x Fuente: Datos del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva, número de folio B2014-6231**

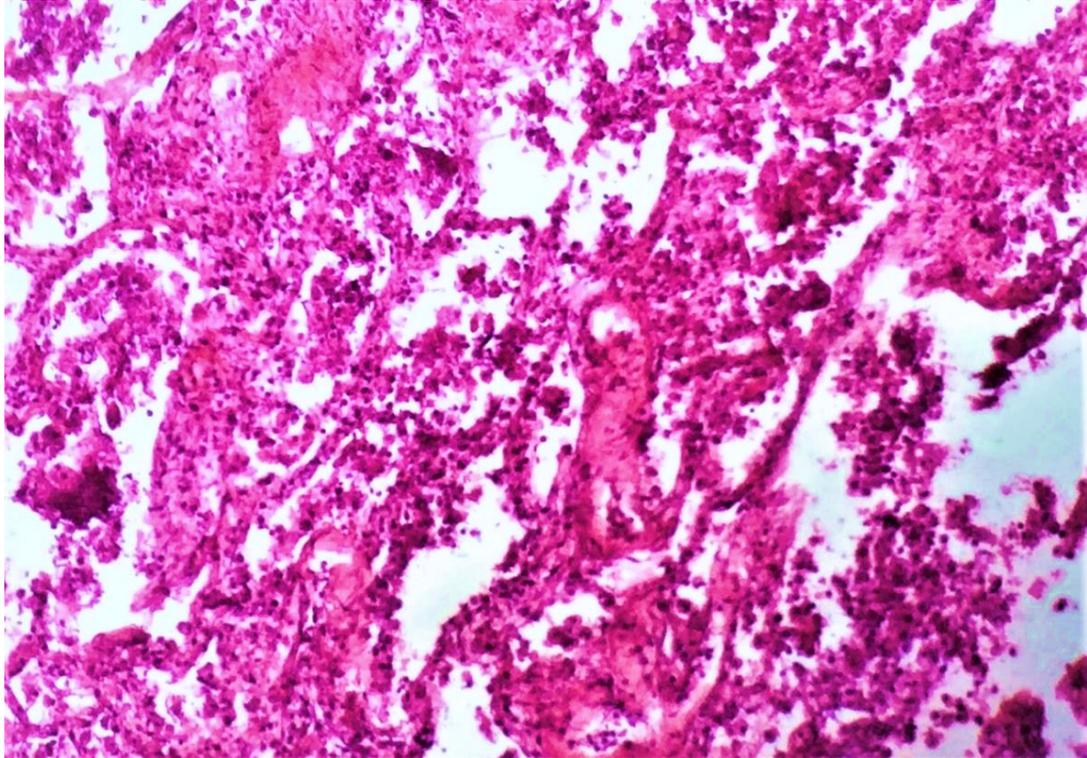


**Imagen 3. Adenocarcinoma micropapilar 10x Fuente: Datos del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva, número de folio B2014-6231**

La imagen 4 corresponde a corte histológico de pulmón teñido en hematoxilina y eosina a 5X donde se observa adenocarcinoma lepidico se muestra proliferación de neumocitos a lo largo de la superficie de los tabiques alveolares. No se ve un componente invasivo. La imagen 5 es adenocarcinoma lepidico con un objetivo 20X donde puede apreciarse neumocitos tipo II atípicos que proliferan a lo largo de la superficie de septos alveolares ligeramente fibróticos y engrosados.

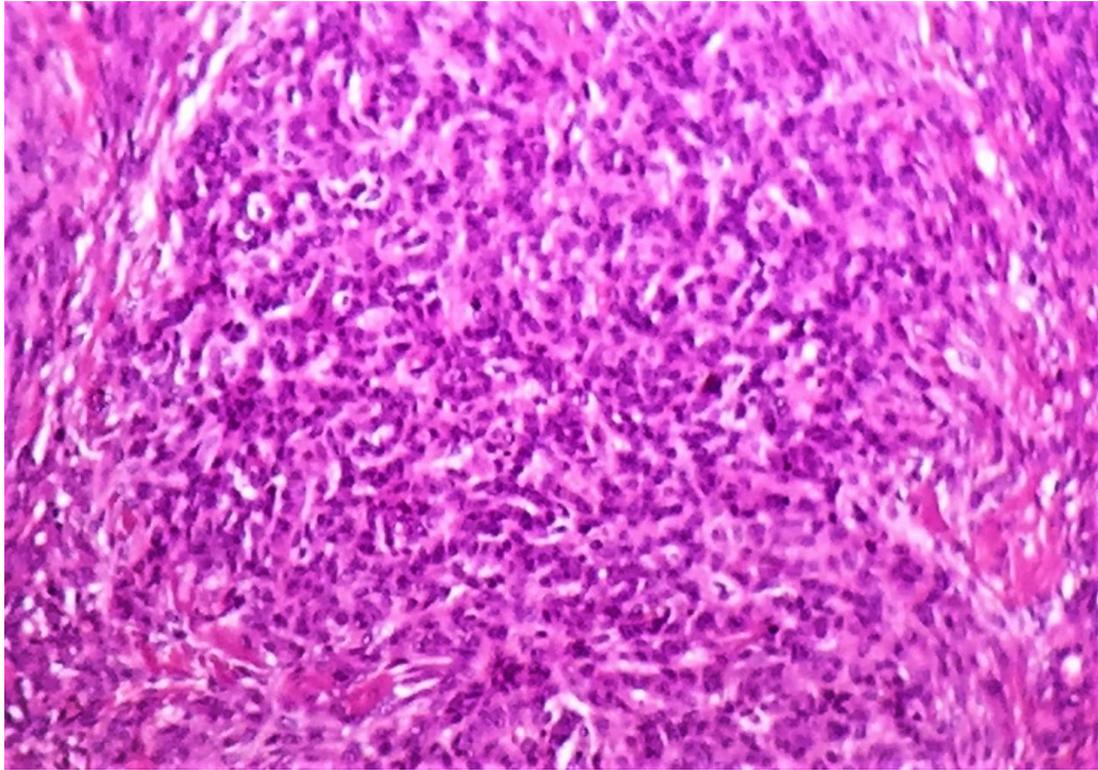


**Imagen 4. Adenocarcinoma lepidico 5X Fuente: Datos del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva, número de folio B2016-2696**



**Imagen 5. Adenocarcinoma lepidico 10X Fuente: Datos del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva, número de folio B2016-2696**

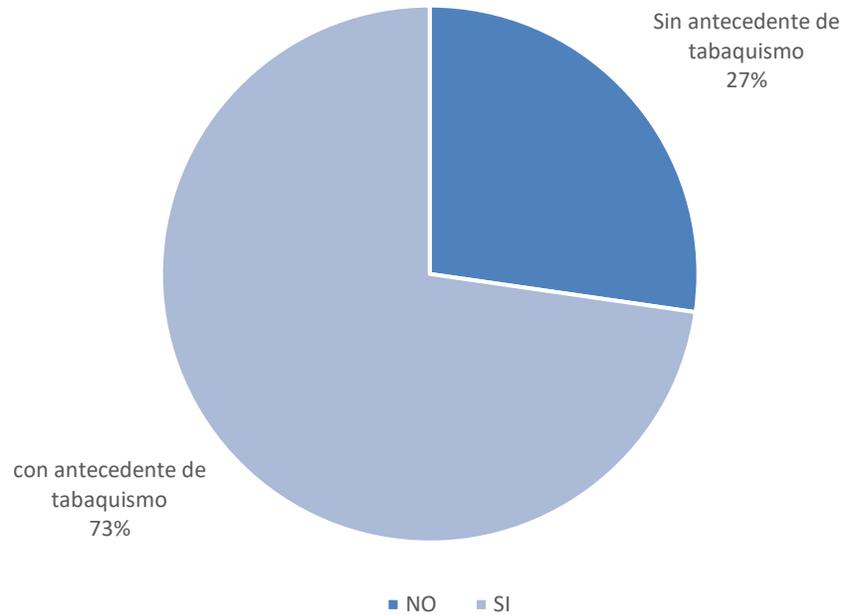
La imagen 6 se observa cortes histológicos teñidos en hematoxilina y eosina correspondiente a tumor pulmonar con patrón sólido. El componente tumoral principal consiste en láminas sólidas uno de los puntos más importantes es que carece de otros patrones reconocibles de adenocarcinoma, como el crecimiento lepidico, acinar, papilar o micropapilar.



**Imagen 6. Adenocarcinoma solido 10x Fuente: Datos del Archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva, número de folio B2018-2027**

Conforme el antecedente de tabaquismo se evaluó únicamente si existía o no con un resultado de 32 casos (72.7%) con antecedente de tabaquismo y 12 casos (27.3%) sin antecedentes. Se encuentran representados estos datos en la **tabla y gráfica 4**.

**Porcentaje de tabaquismo en pacientes con carcinoma de pulmón y prueba de mutación del gen EGFR**



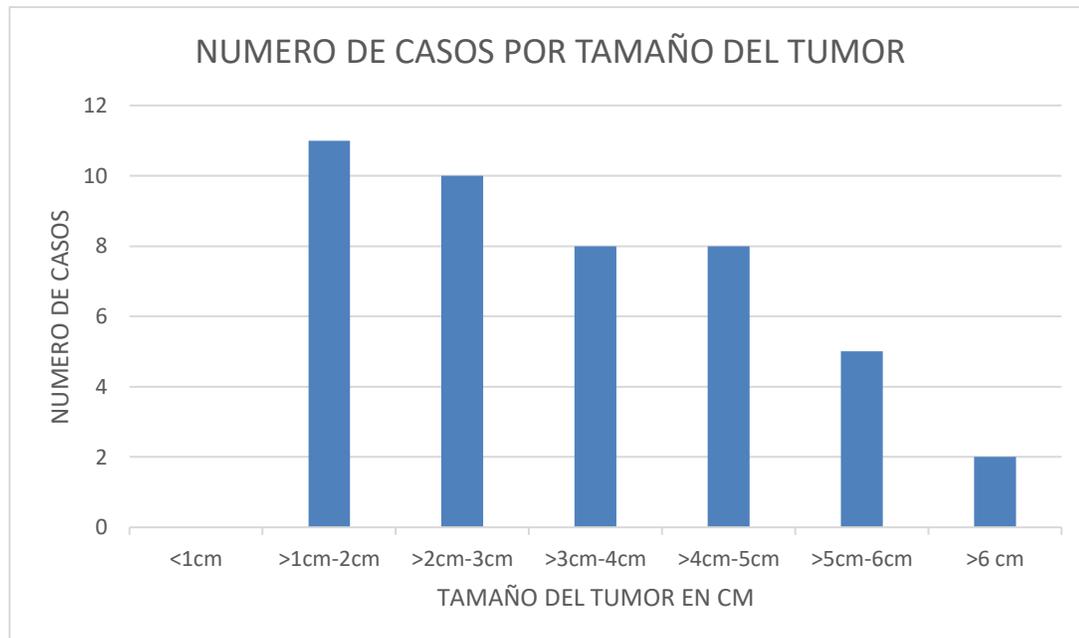
**Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

**Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de antecedente de tabaquismo en carcinoma de pulmón con prueba de mutación del gen EGFR. n=**

	Frecuencia	Porcentaje
NO (sin antecedente de tabaquismo)	12	27.3
SI (con antecedente de tabaquismo)	32	72.7

**Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

El tamaño del tumor, no se encontraron tumores menores de 1 cm, la mayoría se encontró entre >1cm-2cm con 11 casos y solo 2 casos fueron >6 cm.



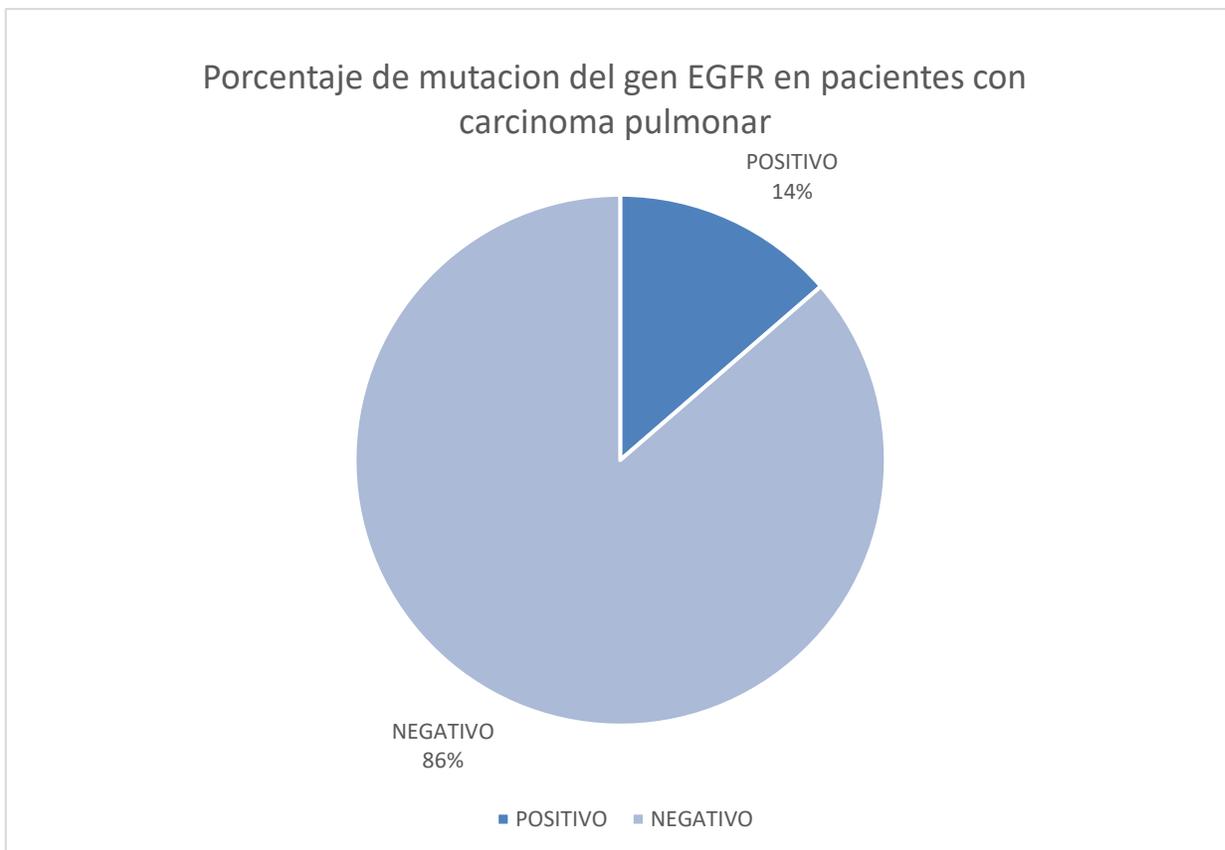
**Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje tamaño tumoral en pacientes con carcinoma pulmonar con estudio de la mutación del gen EGFR

Tamaño en cm	Frecuencia	Porcentaje
<1cm	0	0
>1cm-2cm	11	25
>2cm-3cm	10	22.7
>3cm-4cm	8	18.2
>4cm-5cm	8	18.2
>5cm-6cm	5	11.4
>6 cm	2	4.5

**Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

Una de las principales variables a estudiar fue la mutación del gen EGFR; con la mutación solo se encontró 6 caso (13.6 %) y sin la mutación 38 (86.4%). La frecuencia y porcentaje se observa en la **tabla y gráfica 6**.



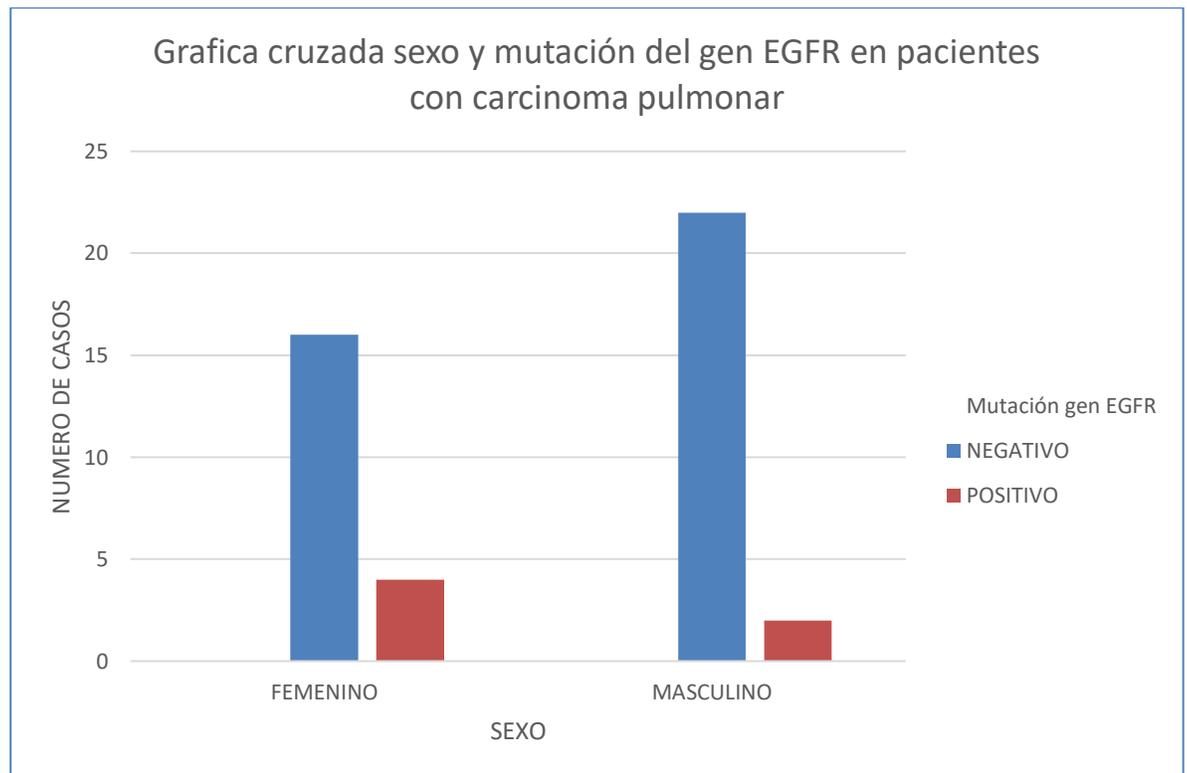
**Fuente:** Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

**Tabla.6 Frecuencia y porcentaje de mutación del gen EGFR**

	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	6	13.6
Negativo	38	86.4
Total	44	100.0

**Fuente:** Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

De los 44 reportes histopatológicos estudiados 24 fueron hombres de los cuales fueron negativos a la mutación 22 (57.9%) y positivos 2 (33.3%). En cuanto a mujeres fueron 20 de los cuales fueron negativos 16 (42.1%) y positivos 4 (66.7%). Se observó que la frecuencia es mayor en mujeres. Se realizaron pruebas de  $X^2$  y exacta de Fisher para determinar si existía una relación entre la mutación y el sexo Fisher ( $P=0.387$ ). La asociación entre las variables indicó que estas variables son independientes. Los resultados están representados en la **tabla y gráfica 7**.



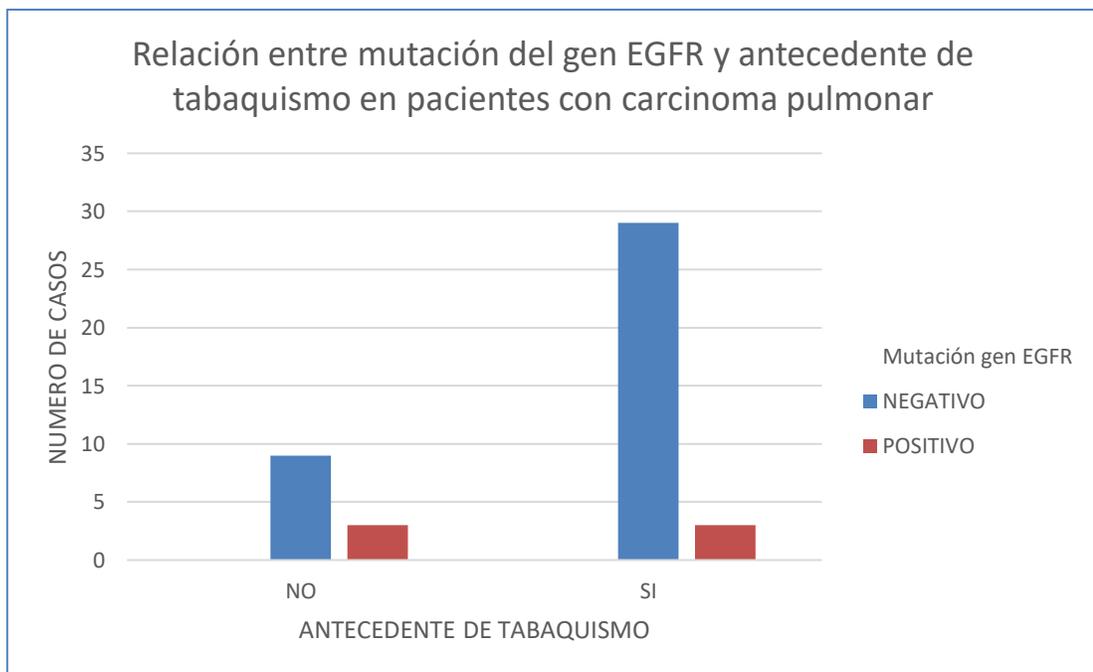
Fuente: Recolección de datos Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” Grafica cruzada sexo y mutación del gen EGFR

Tabla 7. Relación Sexo y mutación del gen EGFR en pacientes con carcinoma pulmonar

		NEGATIVO	POSITIVO
MASCULINO	Número de casos	22	2
	Porcentaje	57.9%	33.3%
FEMENINO	Número de casos	16	4
	Porcentaje	42.1%	66.7%

**Fuente:** Recolección de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

En los datos de la **tabla y gráfica 8** se concluyó que del total 6 son positivos para la mutación del gen EGFR y de estos 3 (50%) tiene antecedente de tabaquismo y 3 (50%) sin antecedente de tabaquismo. El análisis para determinar si existía una relación entre el antecedente del tabaquismo y la mutación del gen se determinó mediante la prueba de  $X^2$  y la prueba exacta de Fisher ( $P=0.321$ ) determinando que no existe relación entre las variables.



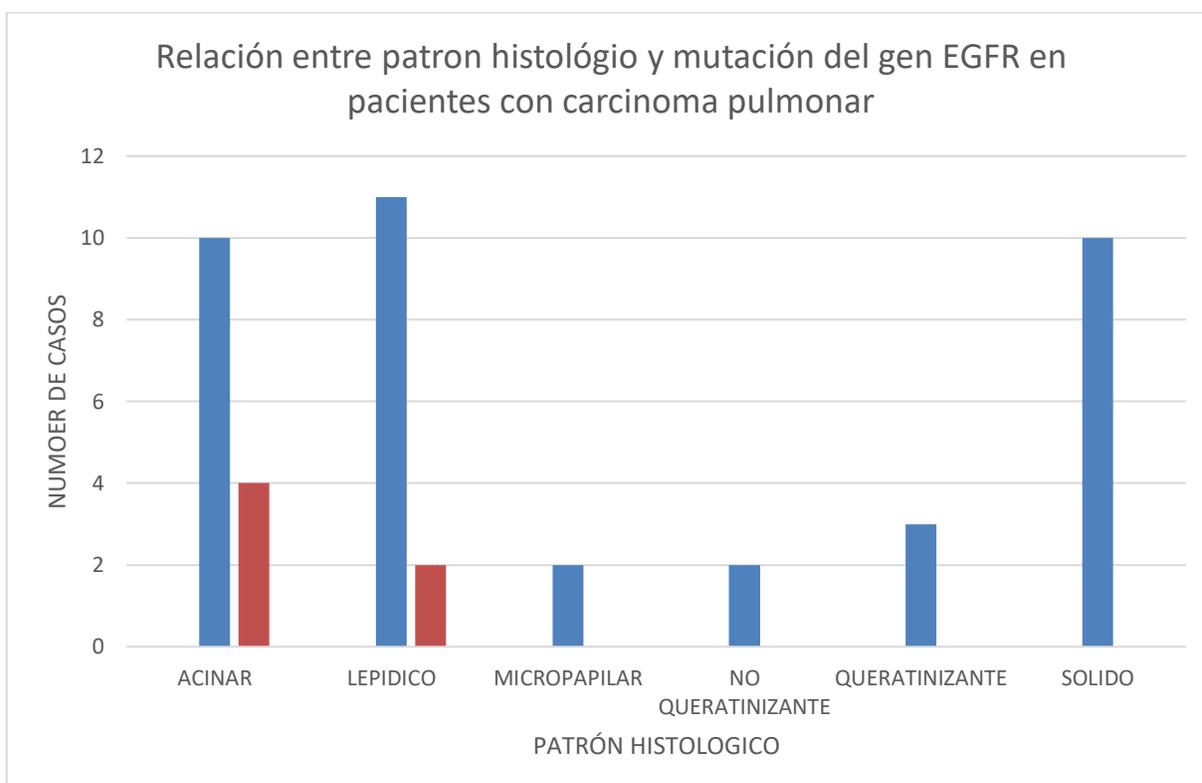
**Fuente:** Recolección de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

**Tablas 8. Relación entre mutación del gen y antecedente de tabaquismo en pacientes con carcinoma pulmonar**

			MUTACIÓN DEL GEN EGFR	
ANTECEDENTES DE TABAQUISMO	SI Fumadores	Número de casos	3	29
		Porcentaje	50.0%	76.3%
	No Fumadores	Número de casos	3	9
		Porcentaje	50.0%	23.7%

Fuente: Recolección de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

El objetivo principal del estudio fue determinar si existía una asociación entre el patrón histológico y la mutación del gen EGFR; se pudo observar que el patrón histológico más frecuente fue el acinar con 14 casos de los cuales 4 (28.6 %) y fueron positivos a la mutación del gen EGFR seguido del patrón lepidico en el que se encontraron 13 casos de los cuales 2 (15.4%) fueron positivos. En cuanto los patrones sólido, micropapilar, queratinizante y no queratinizante no se encontraron casos positivos a la mutación. Mediante la prueba de  $X^2$  ( $p=0.372$ ) y la prueba exacta de Fisher ( $P=0.211$ ) se determinó que no existe una relación entre el patrón histológico y la mutación de gen EGFR. Los resultados se presentan en la **tabla y gráfica 9.**



**Fuente: Recolección de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

Tabla 9. Relaciones entre mutación del gen EGFR con el patrón histológico en pacientes con carcinoma pulmonar

			Patrón histológico					
			ACINAR	LEPÍDICO	MICROPAPILAR	NO QUERATINIZANTE	QUERATINIZANTE	SOLIDO
Mutación gen EGFR	NEGATIVO	Número de caso	10	11	2	2	3	10
		Porcentaje	71.4%	84.6%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	POSITIVO	Número de casos	4	2	0	0	0	0
		Porcentaje	28.6%	15.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

**Fuente: Recolección de datos del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva”**

En cuanto a la variabilidad diagnóstica interobservador los reportes histopatológicos fueron revisados por dos patólogos, uno de ellos con especialidad en patología oncológica; no hubo diferencias diagnósticas en ninguno los casos teniendo una concordancia de 100%.

## **DISCUSIÓN**

Se ha calculado que el cáncer de pulmón ocurre en el mundo cerca de 1.8 millones de casos nuevos al año y causa 1.6 millones de muertes. En México es la cuarta neoplasia maligna en frecuencia en mujeres y la sexta en hombres, pero es la primera causa de mortalidad por enfermedades neoplásicas en el país.<sup>1</sup>

El servicio de Patología del Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” se encarga de procesar y hacer el diagnóstico histopatológico del cáncer de pulmón; algunos reportes que se tienen documentados y registrados fueron elaborados con la clasificación previa de la OMS (WHO) del 2012. Actualmente se utiliza la clasificación del 2015, la justificación de los cambios introducidos por la clasificación de la OMS del 2015 se basa en varias observaciones sobre todo en los avances en la comprensión de las vías moleculares específicas que impulsan la malignidad.

El principal objetivo de este estudio fue determinar si existía una relación entre el patrón histológico y la mutación del gen EGFR, estadísticamente la relación no fue relevante, lo que contrasta con otros estudios, como el realizado por Celina Villa, Philip en la Universidad Northwestern, Facultad de Medicina Feinberg, Chicago. Donde se analizaron 200 casos de carcinomas pulmonares se identificaron 41 casos con mutaciones del gen EGFR (20,5%) todos fueron adenocarcinomas, el patrón predominante fue lepidico (44%) ellos concluyeron que los adenocarcinomas con patrón lepidico predominante se asocia más con mutaciones EGFR (P <.001). otro

estudio realizado por Pupu Li, Qiong-qiong Gao, analizo 675 pacientes en el Hospital de Cáncer de la Universidad Médica de Tianjin, China comparo las características clinicopatológicas y pronostico con las mutaciones de genes como EGFR, ALK y KRAS. Ellos encuentran 312 pacientes con mutación del gen EGFR donde la media de la edad fue 60 años, la mayoría fueron adenocarcinoma con predominio del patrón lepidico y acinar, ellos concluyen que las mutaciones de EGFR se asocian frecuentemente con adenocarcinoma con un patrón de crecimiento lepidico. Otro estudio fue el realizado por Dong et al. Informaron que las mutaciones de EGFR se asociaron más estrechamente con el patrón histológico acinar ( $P= 0.030$ ) y el patrón papilar ( $P=0.006$ ). Aunque estos estudios difieren con los resultados obtenidos por nosotros, se ha demostrado que las características de los carcinomas pulmonares con mutación del gen EGFR varia conforme a la población estudiada. Obtuvimos resultados similares a los encontrados por Carla Paola Sánchez Ríos que realiza un estudio en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, en la Ciudad de México. Donde las mutaciones de EGFR fueron más comunes en pacientes con un patrón histológico predominantemente acinar seguido del lepidico ( $P < 0.05$ ). determinamos al igual que ella que el patrón histológico más frecuentemente relacionado a la mutación del gen EGFR fue el acinar seguido del lepidico.

Podemos entender que la mutación del gen EGFR varía siempre conforme a la población estudiada; por ejemplo, se mencionan que se puede presentar la mutación en 5% a 20% de pacientes blancos y de 20% a 60% en pacientes asiáticos. [6](#)

En cuanto a los estudios realizados en América latina se ha encontrado que presentan diferentes prevalencias de la mutación del gen EGFR según el lugar estudiado, por ejemplo: La frecuencia en Perú fue de (37.0-51.1%), Costa Rica (20.4%), México (24.3%), Panamá (27.3%) Colombia (24.7%) Uruguay (18.3%) y Argentina (14.4%) (Arrieta et al., 2015). Como se ha

explicado los carcinomas de pulmón tienen un comportamiento heterogéneo y la prevalencia de la mutación del gen de EGFR varían en todas las regiones geográficas y grupos étnico en donde se estudien<sup>9</sup>

Es importante destacar el subtipo histológico no debe usarse para excluir a los pacientes de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa, ya que las mutaciones de EGFR se encuentran en adenocarcinomas pulmonares de otros subtipos

La mayoría de los estudios antes referido al igual que el nuestro tiene una media de edad de los 60 años  $\pm$  5. Coincidimos también con que la mayoría de los casos fueron femeninos 66.7% en nuestro estudio y 78% en el realizado por Celina Villa, Philip una de las diferencias de los estudios citados es que ellos coinciden que la mayoría de los pacientes cuyos tumores tenían mutación EGFR nunca fueron fumadores o fumadores leves (51%) en comparación con el nuestro donde la mayoría presento antecedente de tabaquismo esto se puede explicar a la manera en la cual fue medida esta variable por ejemplo Gejman R, González et al. Clasifico como no fumadores o fumadores ligeros a aquellos que fumaban menos 30 paquetes de cigarrillos por año.

Dada la naturaleza transversal descriptiva de este estudio, tiene ciertas limitaciones. Primero, los registros médicos y los informes de biopsias de algunos pacientes estaban incompletos y la información en algunos casos faltaba o no estaba disponible. Es muy importante entender que los perfiles moleculares son una herramienta de suma utilidad en el planteamiento de ofertas terapéuticas en todos los carcinomas y este estudio sólo marca la importancia de continuar promoviendo su uso.

## **CONCLUSIONES**

El principal objetivo del estudio era determinar si existía una asociación entre el patrón histológico y la mutación de EGFR en el carcinoma pulmonar en el Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" en el periodo del 2012-2018. Estadísticamente el estudio no demuestra que existe una relación entre el patrón histológico y la mutación de gen EGFR.

En cuanto a la determinación histopatológico con los criterios actuales y su positividad a la mutación del gen EGFR solo se encontraron 6 casos positivos para la mutación EGFR, no hubo diferencias diagnósticas en ninguno los casos teniendo una concordancia de 100% interobservador.

La frecuencia de la mutación del gen EGFR fue de 6 (13.6 %) Las variantes histológicas más comunes en el carcinoma de pulmón de pacientes con ampliación del gen del factor de creciento epidérmico fue de 4 casos con patrón seguido del lepidico con 2 casos, se presentó más en mujeres, y en pacientes con antecedentes de tabaquismo.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Reynoso-Noverón, Nancy, Torres-Domínguez, Juan Alejandro, Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. *Revista Latinoamericana de Medicina Conductual / Latin American Journal of Behavioral Medicine* [Internet] septiembre 2017 [cited 2018 Jul 29];8(1) Available from:<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28305>
2. Jung KJ, Jeon C, Jee SH. The effect of smoking on lung cancer: ethnic differences and the smoking paradox. *Epidemiology and Health* [Internet]. 2016 Dec; [cited 2018 Jul 29] 20(38): Available from: doi: 10.4178/epih.e2016060
3. Chinnapaiyan and HJ Unwalla. "Increased Risk of HIV-Associated Pulmonary Diseases by Environmental Factors. *International Journal of Pulmonary & Respiratory Sciences* [Internet]. 2018, [cited 2018 Jul 29] 3(2): Available from:doi: 10.1371/journal.pone.0210573
4. T. Cagle, Timothy Craig Allen, Randall J. Olsen; Lung Cancer Biomarkers: Present Status and Future Developments. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet] 1 September 2013; [cited 2018 Jul 31] 137 (9): 1191–1198. Available from doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0319-CR>
5. Villa C, Cagle PT, Johnson M, et al. Correlation of EGFR mutation status with predominant histologic subtype of adenocarcinoma according to the new lung adenocarcinoma classification of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. [Internet] 2014 [cited 2018 Jul 31];138(10):1353-1357. Available from doi:10.5858/arpa.2013-0376-OA

6. Li P, Gao Q, Jiang X, Zhan Z, Yan Q, Li Z, Huang C. Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis between ALK Rearrangements and EGFR Mutations in Surgically Resected Early-stage Lung Adenocarcinoma. *Journal of Cancer* [Internet]. 2019; [cited 2018 Jul 31] 10(1):61-71. Available from:doi:10.7150/jca.26947.
7. Gejman R, González S, Muñoz-Medel M, Nervi B, Sánchez C, Ibáñez C, Peña J, Madrid J, Briones J, Pérez P, Garrido M, Galindo H. Prevalence of EGFR Mutations and Clinico-Pathological Characteristics of Chilean Lung Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2018 Jul 29];20(1):1-4. Available from: doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.1.
8. Sánchez-Ríos Carla Paola, Rumbo-Nava Uriel, Báez-Saldaña Renata, Rivera-Rosales Rosa Ma, Luna-Rivero César, Téllez-Navarrete Norma Angélica et al . Perfil mutacional de EGFR en adenocarcinoma pulmonar en pacientes fumadores y no fumadores. *Neumología y cirugía de tórax* [Internet] 2018 [cited 2018 Jul 29] 77( 2 ): 137-144. Available from: doi: 37462018000200137&lng=es.
9. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet] 2011 [cited 2018 Jul 29];6(2):244-285. Available from:doi:10.1097/JTO.0b013e318206a221
10. Cabanero M, Sangha R, Sheffield BS, et al. Management of EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: practical implications from a clinical and pathology perspective. *Current Oncology* [Internet] 2017;24(2):111-119. Available from:doi:10.3747/co.24.3524

11. Tsao MS, Marguet S, Le Teuff G, et al. Subtype Classification of Lung Adenocarcinoma Predicts Benefit From Adjuvant Chemotherapy in Patients Undergoing Complete Resection. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2015; [cited 2018 Jul 29]; 33(30):3439-3446. Available from: doi:10.1200/JCO.2014.58.8335
12. Aisner DL, Marshall CB. Molecular pathology of non-small cell lung cancer: a practical guide. *American Journal of Clinical Pathology* [Internet] 2012; [cited 2018 Jul 29];138(3):332-346. Available from: doi:10.1309/AJCPFR12WJKCEEZZ
13. Singh SD, Henley SJ, Ryerson AB. Surveillance for Cancer Incidence and Mortality - United States, 2013. *MMWR Surveillance Summaries*: [Internet] 2017 [cited 2018 Jul 29];66(4):1-36. doi:10.15585/mmwr.ss6604a1
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. [Internet] 2015; [cited 2018 Jul 29] 10(9):1243-1260. Available from: doi:10.1097/JTO.0000000000000630
15. Min Zheng. Classification and Pathology of Lung Cancer; *Surgical Oncology Clinics of North America* [Internet] 2016 sep 25 [cited 2018 Jul 29] 11(5) 447–468 Available from: doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003
16. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity. *American Journal of Cancer Research* [Internet] 2015; [cited 2018 Jul 29] 5(9):2892-2911. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

17. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* [Internet] 2013 [cited 2018 Jul 29];137(5):668-684. Available from: doi:10.5858/arpa.2012-0263-RA
18. Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, Katahira M, Osakabe M, Ogata SY. The Clinical Impact of Solid and Micropapillary Patterns in Resected Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet] 2016; [cited 2018 Jul 29] 11(11):1976-1983. Available from: doi:10.1016/j.jtho.2016.06.014
19. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. [Internet] 2014; [cited 2018 Jul 29] 120(18):2883-2892. Available from: doi:10.1002/cncr.28749
20. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational Lung Cancer Research*: [Internet] 2016; [cited 2018 Jul 29] 5(3):288-300. Available from: doi:10.21037/tlcr.2016.06.07
21. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet] 2013 Jul; [cited 2018 Jul 29] 8(7):823-59. doi: 10.1097/JTO.0b013e318290868f.

22. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, Dooms C, Elmberger G, García RC, Kerr KM, Lim E, López-Ríos F, Thunnissen E, Van Schil PE, von Laffert M. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): European Respiratory Journal [Internet] 2016 Feb; [cited 2018 Jul 29] 71(2):177-84. Available from: doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206677.
23. Woo JS, Reddy OL, Koo M, Xiong Y, Li F, Xu H. Application of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Pulmonary and Pleural Neoplasms. Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet] 2017; [cited 2018 Jul 29] 141(9):1195-1213. Available from: doi:10.5858/arpa.2016-0550-RA
24. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. European Respiratory Journal [Internet] 2016; [cited 2018 Jul 29] 48(3):889-902. Available from: doi:10.1183/13993003.00359-2016
25. Zhang M, Li G, Wang Y, Wang Y, Zhao S, Haihong P, Zhao H, Wang Y. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. Scientific Reports [Internet] 2017 Aug 31; [cited 2018 Jul 29] 7(1):10255. Available from: doi: 10.1038/s41598-017-10925-7.
26. Mazza V, Cappuzzo F. Treating EGFR mutation resistance in non-small cell lung cancer - role of osimertinib. The Application of Clinical Genetics [Internet] 2017 Jul 26; [cited 2018 Jul 29]10:49-56. Available from: doi: 10.2147/TACG.S103471.

27. Lopez-Chavez A, Thomas A, Evbuomwan MO, Xi L, Chun G, Vidaurre T, Arrieta O, Oblitas G 3rd, Oton AB, Calvo AR, Rajan A, Raffeld M, Steinberg SM, Arze-Aimaretti L, Giaccone G. EGFR Mutations in Latinos From the United States and Latin America, *Journal of global oncology* [Internet] 2016 Mar 9; [cited 2018 Jul 29] 2(5):259-267. Available from: doi: 10.1200/JGO.2015.002105.
28. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. [Internet] 2019; [cited 2018 Jul 29] 4(5). Available from: doi:10.1038/s41392-019-0038-9
29. Dong YJ, Cai YR, Zhou LJ, et al. Association between the histological subtype of lung adenocarcinoma, EGFR/KRAS mutation status and the ALK rearrangement according to the novel IASLC/ATS/ERS classification. *Oncology Letters* [Internet] 2016; [cited 2018 Jul 29] 11(4):2552-2558. Available from: doi:10.3892/ol.2016.4233
30. Ujiie H, Kadota K, Chaft JE, et al. Solid Predominant Histologic Subtype in Resected Stage I Lung Adenocarcinoma Is an Independent Predictor of Early, Extrathoracic, Multisite Recurrence and of Poor Postrecurrence Survival, *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 2015; [cited 2018 Jul 29] 33(26):2877-2884. Available from:doi:10.1200/JCO.2015.60.9818}

**ANEXO**

**PATÓLOGO 1**

NUMERO DE FOLIO	MUTACIÓN GEN EGFR	CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	PATRÓN HISTOLÓGICO	SEXO	EDAD	TABAQUISMO

ANEXO PATÓLOGO 2

NUMERO DE FOLIO	<i>MUTACIÓN GEN EGFR</i>	<i>CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA</i>	PATRÓN HISTOLÓGICO	SEXO	EDAD	<i>TABAQUISMO</i>