

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**CORRELACION DE LA MUTACION DE EGFR CON LA SOBREVIDA DEL
CARCINOMA DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS EN PACIENTES DEL
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD EN EL PERIODO 2010-
2014**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A:
DRA. SANDY ZAMORA ZARCO

TUTOR DE TESIS:
DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO

ASESOR DE TESIS:
DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ
DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO

MEXICO, D.F.

MARZO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LÓPEZ
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica
Profesor Titular del Curso en
Anatomía Patológica

DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO
Tutor de Tesis

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZALEZ
Asesores de Tesis

INDICE.....	3
I.TITULO.....	4
II.PREGUNTA CIENTIFICA.....	5
III.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
IV.MARCO TEORICO.....	7
V.JUSTIFICACION.....	17
VI.HIPOTESIS.....	18
VII.OBJETIVO GENERAL.....	19
VIII.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
IX.TIPO DE ESTUDIO.....	21
X. DISEÑO.....	21
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	21
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	22
RECOLECCION DE LA MUESTRA.....	22
DEFINICION DE VARIABLE.....	23
MATERIAL Y METODOS.....	24
XI.PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION.....	25
XII. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	26
XIII. RECURSOS HUMANOS Y LOGISTICA.....	27
XIV. RESULTADOS.....	28
XV.DISCUSION.....	45
XVI.CONCLUSIONES.....	47
XVII. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA.....	48
XVIII. ANEXOS.....	49

I.TITULO

**CORRELACION DE LA MUTACION DE EGFR CON LA SOBREVIVENCIA DEL
CARCINOMA DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS EN PACIENTES DEL
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD EN EL PERIODO 2010-
2014**

Alumno:
DRA. SANDY ZAMORA ZARCO
MEDICO ANATOMOPATOLOGO

II. PREGUNTA CIENTIFICA

¿Cuál es la correlación de la mutación de EGFR con la sobrevida del carcinoma de pulmón de células no pequeñas diagnosticados en el servicio de anatomía patológica?

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón ocupa un lugar importante en mortalidad a nivel mundial, aunque es relativamente mayor en países de tercer mundo, en México ocupa el primer lugar como causa de muerte en el ámbito oncológico.

El carcinoma de pulmón de células no pequeñas representa el mayor número de casos, en neoplasias oncológicas de este órgano y en promedio la sobrevida es de 12 meses. En el cáncer de pulmón, como en otros tipos, los factores de riesgo y marcadores pronóstico intervienen ampliamente modificando la sobrevida.

Por lo que se está estudiando la presencia de mutación en EGFR, ya que de ser positivo, se correlaciona con una mayor sobrevida.

El estudio pretende investigar la correlación de la sobrevida en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas con la mutación del gen EGFR en pacientes diagnosticados histopatológicamente en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad en un periodo de 4 años.

IV. MARCO TEORICO

El cáncer de pulmón es el más común hoy en el mundo (12,6 % del total de nuevos casos de cáncer, y representa el 17,8% de las muertes por cáncer) (1).

Las muertes por cáncer en los países desarrollados representan el 22% frente al 14,6 % en países en vías de desarrollo.

El **INEGI** reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% de muertes en México) de las cuales 6,795 (9%) son por cáncer de pulmón, ubicándose en el 1er lugar en nuestro país, siendo 68% de estas muertes entre el género masculino (2).

Según Globocan 2012, el número de casos, en menores de 65 años, ambos sexos fue de 2940 y en mayores de 65 años de 5499 casos. Para el 2015 se estima que sea un total de 9252 casos nuevos, correspondiendo a menores de 65 años 3262 y en mayores de 65 años 5990(3).

OMS 2004 utiliza la siguiente clasificación para el cáncer de pulmón.

Tumores Epiteliales Malignos

Tipo Histológico	Subtipo histológico	Características demográficas, clínicas, anatómicas, histológicas, moleculares
Carcinoma de células escamosas (SCC)	Papilar	-En hombres representa el 44% de los casos y en mujeres el 25%.
	Células claras	
	Células pequeñas	-Neumonía se superpone en la mayoría de pacientes.
	Basaloide	-El 90% ocurre en fumadores. -Localización central, lobar o bronquio segmentario. -Macroscópicamente son de

		<p>color blanco con retracciones en la periferia.</p> <p>-Muestra queratinización y/o puentes intercelulares, perlas corneas.</p>
Carcinoma de células pequeñas		
Adenocarcinoma	Tipo mixto	<p>-En mujeres representa el 42% de los casos y en hombres solo el 28%.</p> <p>- A menudo asintomático.</p> <p>-Más común en pacientes no fumadores.</p> <p>-Localización en la periferia del árbol bronquial.</p> <p>-En promedio el 84% de los casos son positivos a EGFR</p> <p>-El 30% de los casos presentan mutación en K-ras. Otras mutaciones asociadas son en p53 y HER2/neu.</p>
	Acinar	
	Papilar	
	Bronquioloalveolar	
	Solido con producción de mucina	
Carcinoma de células grande	Carcinoma neuroendocrino de células grandes	<p>-Carcinoma indiferenciado que carece de citología y características histológicas</p> <p>-Representa el 9% de cáncer de pulmón.</p>
	Basaloide	<p>-Es mas frecuente en varones.</p> <p>-Localización periférica.</p> <p>-Son tumores poco diferenciados.</p>
	Carcinoma tipo	<p>-Mutaciones en K-ras, en P53 y alteración en la vía Rb se</p>

	linfopitelioma	produce con la misma frecuencia que en otros carcinomas de células no pequeñas.
	Carcinoma de células claras	
	Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide	
Carcinoma adenoescamoso	Sin subtipos histológicos	<p>-Frecuencia es de 0.4 a 4% de los carcinomas de pulmón.</p> <p>-En pacientes fumadores.</p> <p>-Presentación clínica similar al adenocarcinoma.</p> <p>Muestra componentes tanto del carcinoma de células escamosas y del adenocarcinoma, cada uno con, por lo menos 10% del tumor.</p>

LA DIVERSIDAD MOLECULAR Y PATOLÓGICA

El cáncer de pulmón es el resultado de complejos cambios genéticos y epigenéticos que se caracterizan por la progresión maligna gradual de las células cancerosas en asociación con acumulación de alteraciones genéticas. Este proceso, se denomina carcinogénesis de múltiples pasos.

Muchos carcinógenos ambientales presentes en el humo del tabaco o en los contaminantes industriales pueden actuar como iniciadores para carcinoma pulmonar (1).

COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO Y FACTORES PRONÓSTICOS.

En el cáncer de pulmón, al igual que en otros tipos de cáncer, los tres factores más importantes que afectan el pronóstico de los pacientes con metástasis a distancia son: TNM, los hallazgos histopatológicos y la clasificación de Noguchi que se asocia con un mal pronóstico del adenocarcinoma (4).

La histología del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es ahora de mayor importancia clínica ya que predice la eficacia y la toxicidad de algunos tratamientos, así como la predicción de diferencias genotípicas que pueden ser importantes para la selección del tratamiento. Esto ha resultado en un paradigma tanto para los clínicos como para los patólogos, por lo que hay mayor obligación de los patólogos en la precisión del tipo de NSCLC en una pequeña biopsia y muestras citológicas. El uso cada vez mayor de estudios auxiliares para la evaluación de alteraciones moleculares tiene implicaciones para la recolección de material en el momento del diagnóstico (5,6).

Muchas moléculas han sido reportadas por inmunohistoquímica como marcadores pronóstico, incluyendo CEA, Cox2, EGFR, pEGFR, p27, p53, TTF- 1, y γ H2AX. (4).

El EGFR está sobreexpresado en el 70% de los NSCLC. EGFR es uno de los miembros de la familia de receptores de membrana con actividad tirosinasa conocidos de forma global como ErbB. La activación de este receptor supone tanto un beneficio de proliferación como un importante freno a la apoptosis. En ese sentido, la sobreexpresión y las mutaciones del receptor son los modelos de

activación que mayor interés diagnóstico han despertado en los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (5,6).

Como casi todas las mutaciones de EGFR se presentan en adenocarcinomas. (1) Se han reportado mutaciones somáticas en los exones 18 a 21 del dominio de tirosina quinasa de EGFR. La delección más común es en el exón 19 (45%), seguido por el exón 21 (41 %). Otras mutaciones menos comunes incluyen el exón 18. El predictor más importante junto con la mutación es la asociación con la historia de tabaquismo. Delecciones en el exón 19 también se asocian con una mejor supervivencia independiente del tratamiento anti-EGF. Estos datos sugieren que las mutaciones de EGFR, además de valor predictivo también tener importancia pronóstica.

En la literatura se menciona que existen pacientes que fueron tratados con Inhibidores de tirosin quinasa EGFR y 6 meses después desarrollaron resistencia. En el 50% de los casos inicialmente presentaron la mutación en el exón 20. Otras dos mutaciones asociadas con la resistencia incluyen D761Y en el exón 19 y el D770_N771insNPG en el exón 20.

Por lo que los patólogos tienen que asegurarse de que las pruebas moleculares se realicen solamente en los adenocarcinomas o carcinoma adenoescamoso, a menos que se solicite específicamente por el oncólogo. Los informes indican que en los adenocarcinoma mucinoso o carcinomas bronchioloalveolar no debe realizarse la prueba ya que son frecuentemente positivos para mutaciones Kras y negativa para EGFR (7).

SUPERVIVENCIA

La supervivencia dependerá de las series consultadas, ya que depende de las posibilidades de tratamiento con intentos curativos, estadios clínico-radiológicos y condiciones clínicas por parte del paciente (edad, función pulmonar y presencia de comorbilidad). En la actualidad, la supervivencia global de los pacientes está alrededor de los 12 meses.

En el estudio de Alonso-Fernández et al, donde se obtuvieron datos de supervivencia del 82% de los pacientes incluidos, tras un seguimiento medio de 3 años, la mediana de supervivencia fue de 36,4 semanas, un 9% para los casos no microcíticos y un 5,5% para los cánceres de células pequeñas (5).

El estudio IPASS, realizado en pacientes asiáticos con un perfil clínico típico de adenocarcinoma y no fumador, demostró que aquellos pacientes con mutación en EGFR, tienen una mayor supervivencia.

De igual modo, el grupo español ha presentado el perfil clínico y evolutivo de más de 2.000 pacientes con mutación EGFR, donde se confirma mejor pronóstico en aquellos enfermos con mutación positiva.

A pesar de esto, los criterios clínicos no remplazan a la determinación de mutaciones, ya que suele haber un grupo significativo de pacientes que a pesar de ser mujeres, con diagnóstico de adenocarcinoma y no fumadoras, presentan la mutación.

Por lo que ya mencionado el análisis de mutaciones de EGFR se recomienda hacer en el mayor número de pacientes posible. Aunque no hay un consenso totalmente establecido, la realización del análisis de mutaciones de EGFR se

debería de realizar de forma sistematizada en pacientes en los que se presume una mayor probabilidad de encontrar dichas mutaciones, como son los enfermos que nunca han fumado o cuyos tumores tienen una histología de carcinoma no escamoso o pertenecer al género femenino (6).

TERAPIA DIRIGIDA

La quimioterapia citotóxica (TC) es el tratamiento estándar para la enfermedad avanzada en el NSCLC, donde se ha demostrado que mejora la supervivencia y la calidad de vida. A pesar de esto, el pronóstico de estos pacientes es sombrío, tienen 10 a 12 meses de supervivencia general. Las respuesta al tratamiento en el 30% de los casos se ha obtenido con regímenes de tercera generación a base de platino, sin embargo, la mayoría de los pacientes recaen y llegan a ser candidatos a recibir una segunda línea o incluso un tratamiento de tercera línea con TC citotóxico y / o inhibidores de la tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR - TKIs) como gefitinib, erlotinib, o una familia ErbB bloqueador, como afatinib. Ya se ha convertido en algo bien establecido que la activación de la mutación del gen EGFR confieren una especial sensibilidad en EGFR – TKIs tales como gefitinib, erlotinib, y afatinib , que conduce a un riesgo relativo de hasta el 60 % a 80 % de supervivencia (8).

Inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR (TKIs) se encuentran actualmente aprobados para el tratamiento de NSCLC en pacientes que no responder a múltiples ciclos de quimioterapia estándar (9).

MÉTODO DE DETECCIÓN DE LA MUTACIÓN DE EGFR

El análisis de las mutaciones en el gen EGFR puede realizarse en diferentes tipos de muestras, con la condición obvia de que contengan células tumorales. No hay un criterio uniforme sobre el cual es el mínimo número de células tumorales que deben tener las muestras para un correcto análisis. Si bien algunos autores consideran que debe ser superior a 150 o 200 células, en muchas ocasiones la realidad clínica obliga a realizar la prueba con el material que se dispone, aunque la cantidad de células sea menor.

Aunque las pruebas pueden realizarse en material tumoral tanto congelado, en fresco como fijado en formol e incluido en parafina, en la práctica diaria las muestras más comúnmente utilizadas son estas últimas.

En los casos en que no pueden obtenerse células tumorales, o cuando las biopsias han resultado negativas para células tumorales, es posible realizar el análisis en células procedentes de broncoaspirado, lavado bronquioalveolar, líquido pleural, líquido pericárdico e incluso esputo, aunque en estos casos el rendimiento de la técnica suele ser menor debido al bajo número de células tumorales circulantes y en DNA libre circulante en el suero o el plasma de los enfermos. Esta es una posibilidad muy importante, sobre todo en aquellos pacientes en quienes no se ha podido obtener ninguna muestra tumoral.

PRINCIPALES REQUERIMIENTOS PARA LA PREPARACIÓN DE LA MUESTRA A ANALIZAR

-Muestras fijadas en formol y parafina

Los mejores resultados se obtienen utilizando formol tamponado al 10%. Se recomienda evitar el uso de fijadores que contengan metales pesados, como sucede con las técnicas de Bouin o Zencker, así como tejidos descalcificados y fijadores alcohólicos.

Una vez obtenido el bloque de parafina y los cortes para el análisis, el patólogo debe valorar el porcentaje de células tumorales así como evitar en lo posible zonas de infiltrados linfocitarios (que enriquecen de DNA normal no tumoral la preparación) y zonas de necrosis.

-Extracción del DNA

En la obtención de DNA de las muestras, hay numerosas técnicas que permiten esta extracción, pero destacaremos tres como las más convenientes:

1. Extracción manual con fenol/cloroformo y precipitación con alcoholes.
2. Extracción en columnas (basadas en silica o silimar).
3. Extracción en columnas magnéticas.

-Técnicas para la determinación de mutaciones en el gen EGFR

Si bien se dispone de varias técnicas de laboratorio que permite el análisis de mutaciones en el gen EGFR, la mayoría se centra en procesos basados en la amplificación del DNA utilizando técnicas de PCR. La técnica más utilizada es la

secuenciación automática del DNA por método de Sanger, S-ARMS, el PNA-LNA y la pirosecuenciación.

Como regla fundamental, antes de tomar la decisión de que técnica o plataforma utilizar en el laboratorio para el análisis de mutaciones, hay que plantearse de que material y recursos técnicos y de personal se dispone, así como el número de muestras en que va a realizarse la prueba (10).

V. JUSTIFICACION

La presente investigación se realiza por la necesidad de ampliar el conocimiento sobre la mutación del gen EGFR en relación a la sobrevida en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Ya que

- ❖ El gen EGFR está sobre expresado en el 70% del NSCLC.
- ❖ Las mutaciones del receptor EGFR y su sobre-expresión han despertado interés por ser un valor predictivo e importancia pronostica.
- ❖ La sobrevida en promedio de 12 meses, se encuentra asociado a diversos factores, pero podría ser mayor si se continúa estudiado la mutación en el gen EGFR.

VI. HIPOTESIS

- Una sobrevida más larga se relaciona con la presencia de la mutación de EGFR en pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

HIPOTESIS NULA

- Una sobrevida más larga no se relaciona con la presencia de la mutación de EGFR en pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

VII. OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe correlación entre la mutación del gen EGFR, a partir del diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en la población del HCSAE, con la sobrevida de estos pacientes. Buscando que en un futuro próximo, el análisis de mutaciones de EGFR se realice en todos los pacientes con este diagnóstico.

Aunque no hay un consenso totalmente establecido, se recomienda la realización del análisis de la mutación de EGFR de forma sistematizada en pacientes en los que se presume una mayor probabilidad de encontrar dichas mutaciones, como son los enfermos que nunca han fumado o cuyos tumores tienen una histología de carcinoma no escamoso o en el género femenino.

VIII.OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la presencia de la mutación del EGFR, en pacientes diagnosticados con carcinoma de células no pequeñas.
- Estudiar y correlacionar el estado de la mutación del gen EGFR en el NSCLC, con la sobrevida de estos pacientes.
- Relacionar el tipo histológico del NSCLC con la presencia de la mutación del gen EGFR.
- Determinar en qué tipo histológico del NSCLC es más frecuentemente la presencia de la mutación del gen EGFR.
- Determinar cuál es el exón que se asocia a una mayor sobrevida en el NSCLC.
- Determinar cuál es el exón que se asocia a una sobrevida mas corta en el NSCLC.

IX. TIPO DE ESTUDIO

- Analítico
- Observacional
- Transversal
- Retrospectivo
- Prospectivo

X.DISEÑO

- Correlacional

DEFINICION DEL UNIVERSO

Todas las biopsias estudiadas en el servicio de patología de pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad durante el periodo 2010 al 2014.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Biopsias de pulmón de pacientes del HCSAE con diagnostico histopatológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas.
- Biopsias de metástasis en pacientes del HCSAE con diagnostico histopatológico de carcinoma de células no pequeñas primarios de pulmón.
- Pacientes que cuenten con expediente clínico.
- Pacientes con estos diagnósticos y que tengan bloque de parafina.

CRITERIOS DE EXCLUSION

-Aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión

CRITERIOS DE ELIMINACION

-Biopsias de carcinoma de pulmón de células no pequeñas donde el tejido no haya sido útil para la realización de secuenciación por PCR.

-No haya bloque de parafina ya no exista tejido neoplásico suficiente para estudio de PCR.

METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- Se seleccionarán los casos diagnosticados como carcinomas de pulmón de células no pequeñas del periodo 2010-2014.
- Se obtendrán los bloques de parafina de los casos seleccionados y que cumplan con los criterios de inclusión.

DEFINICION DE VARIABLE

INDEPENDIENTE

-Edad: Número de años cumplidos en un sujeto

-Genero: Femenino y Masculino

DEPENDIENTE

CUANTITATIVA CONTINUA

-Sobre vida

CUALITATIVA NOMINAL

-Tipo histológico de NSCLC

-Mutación del gen EGFR

-Exón mutado

-Tratamiento anti EGFR

MATERIAL

- Bloques de parafina
- Laminillas
- Sistema electrónico de anatomía patológica
- Kit de detección de EGFR por PCR.
- Equipos de cómputo.
- Laboratorio de Patología y biología molecular.

METODOS

- Acceder al sistema electrónico del servicio de patología
- Seleccionar los casos diagnosticados como carcinomas de pulmón de células no pequeñas del periodo 2010-2014.
- Obtener los bloques de parafina de los casos seleccionados que cumplan con los criterios de inclusión.
- Realizar la extracción del DNA, por la técnica estandarizada, secuenciación automática del DNA.
- Detectar en el DNA la mutación del gen EGFR por PCR.
- Analizar los resultados.

XI. PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.

- Frecuencias de variables demográficas
- Tablas cruzadas (Chi-Cuadrada)
- Curvas de supervivencia Kaplan-Meier

XII. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El presente trabajo reunirá información de los reportes diagnósticos del servicio de patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, el cual se organizara y analizara según los fines de la investigación; esta información será obtenida en forma individual a partir de los resultados histopatológicos registrados de cada estudio realizado y conforme a las características requeridas para este estudio, según los criterios de inclusión. Sin embargo, la ficha de afiliación y el nombre de los pacientes no se utilizara, estos datos serán reemplazados por un número consecutivo secuencial de acuerdo a como se incluirán en la investigación y el número de quirúrgico del estudio, de tal forma que se obtendrá una base de datos compuesta de casos organizados en orden ascendente. Por tales motivos, en este estudio, no se requerirá de consentimiento ético informado para su realización.

La base de datos que se utilizara en la presente investigación será resguardada por el investigador principal y los tutores durante el desarrollo de la misma, y ellos serán los únicos autorizados para realizar estudios metodológicos y análisis de datos en base a ella; al final, la base de datos será entregada a la jefatura del servicio de patología y la información resguardara , bajo el título “Correlación de la mutación de EGFR con la sobrevida del carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas en Pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad en el periodo 2010-2014”. En caso de publicar lo obtenido en esta investigación, nunca se revelarán datos personales de los casos incluidos, únicamente se publicará la información en resultados por promedio, modas, especificidad y sensibilidad de los criterios estudiados.

XIII. RECURSOS HUMANOS Y LOGÍSTICA.

Recursos Humanos

- Investigador principal: médico residente.
- Asesores expertos: médicos patólogos.
- Técnico laboratorista y maestro en ciencias del laboratorio de biología molecular.

Recursos Materiales

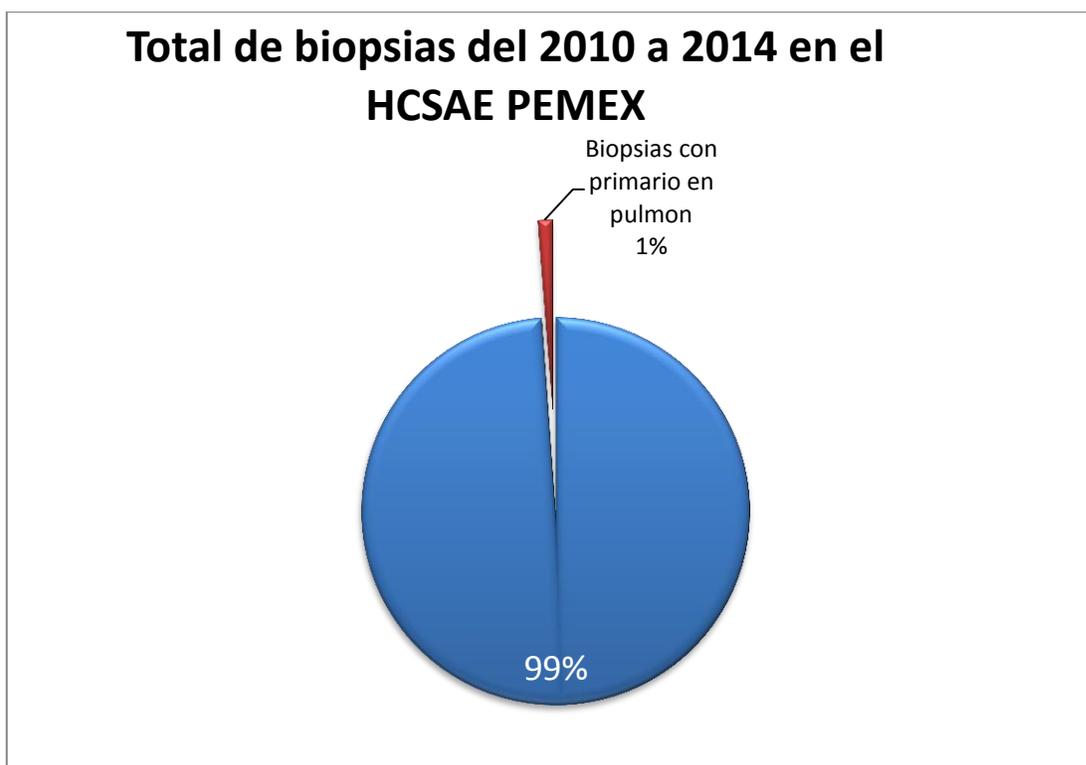
- Reportes de estudios de patología.
- Laminillas y bloques de parafina.
- Expedientes clínicos de los pacientes seleccionados.
- Hojas de recolección de datos
- Material bibliográfico recopilado
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico
- Sistema electrónico de anatomía patológica
- Kit de detección de EGFR por PCR.

Recursos Financieros

- Recursos propios de los investigadores.
- Recursos del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX Picacho.

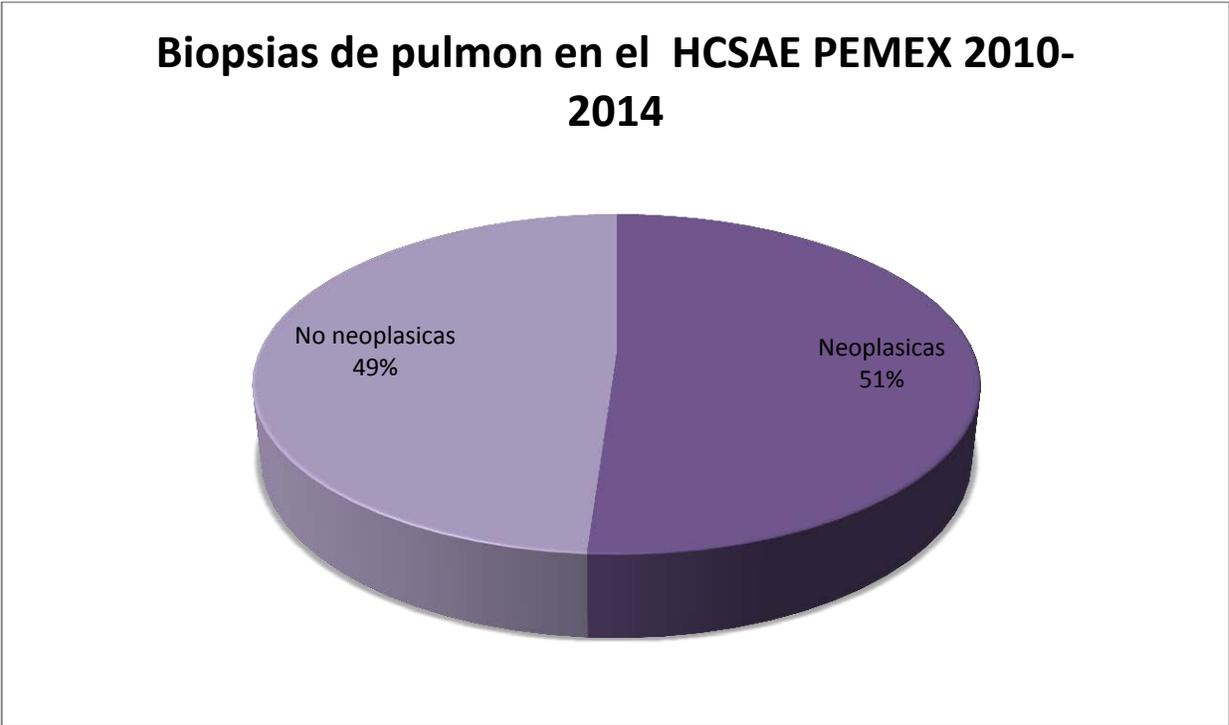
XIV.RESULTADOS

En el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, del periodo 2010 a 2014, se recibieron un total de 20 246 biopsias de distinto sitio anatómico, de las cuales 231 correspondieron a biopsias de pulmón y casos diagnosticados en la metástasis, es decir el 1% del total de estudios histopatológicos recibidos en el servicio de patología, corresponden a un primario de pulmón.



Total de biopsias	20 246 casos
Biopsias de pulmón	231 casos

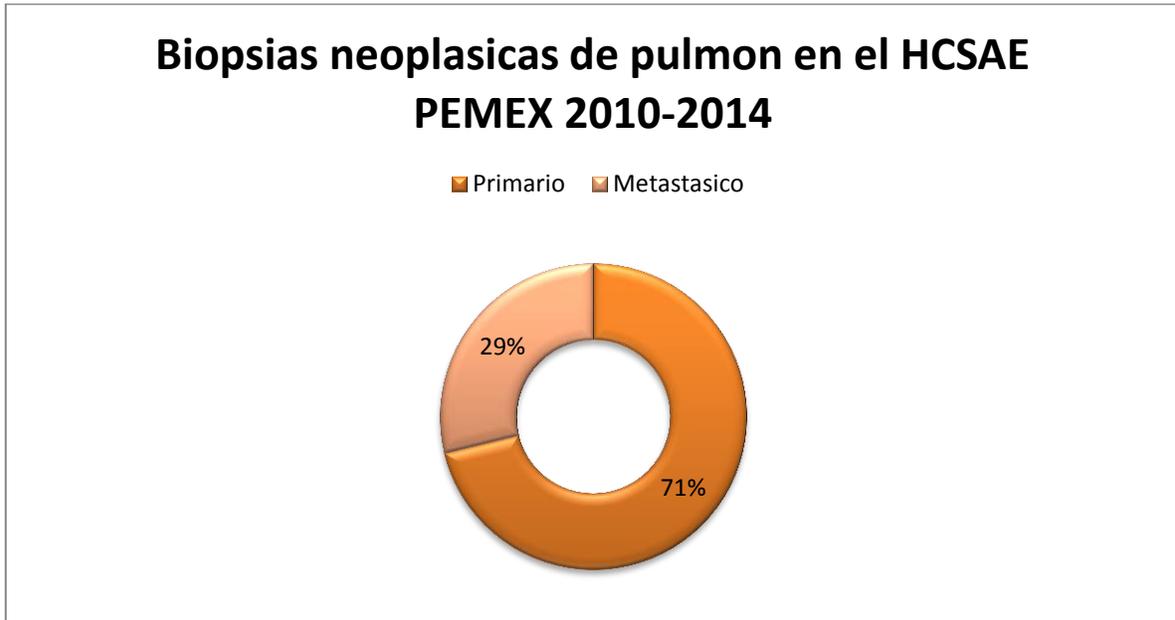
El 51% de las biopsias de pulmón corresponden a neoplasias malignas ya sean primarias o metastásicas. El resto incluye lesiones inflamatorias y pulmón sin alteraciones histológicas.



Neoplásicas 118

No neoplásicas	113
-----------------------	-----

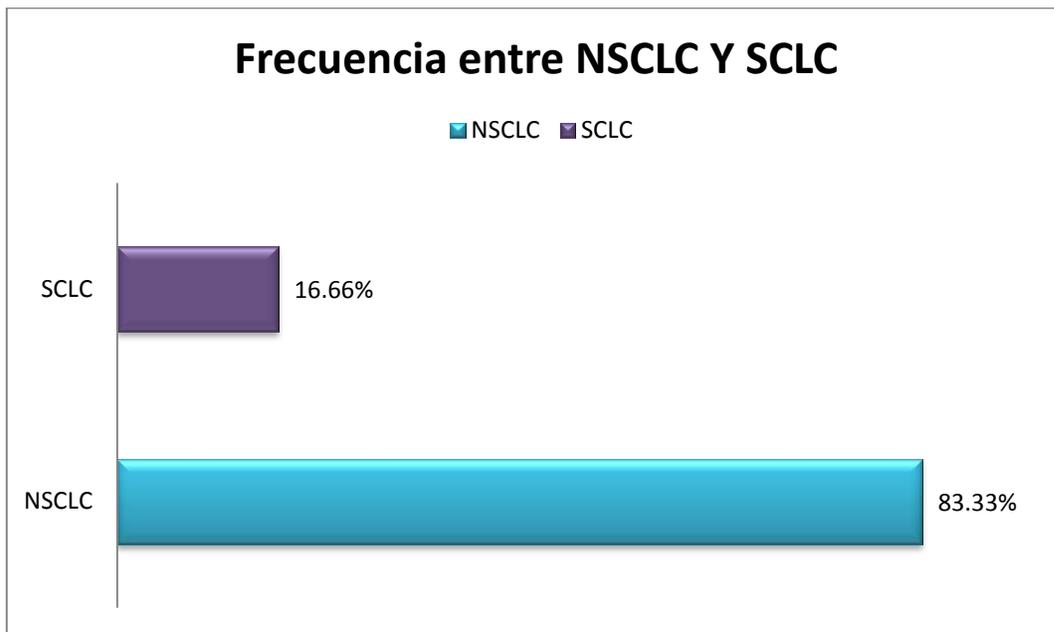
De los 118 (51%) casos con diagnostico de neoplasia maligna de pulmón, el 71% corresponde a neoplasia maligna primario en dicho órgano y el 29% restante son metástasis a pulmón.



Biopsias neoplásicas
de pulmón

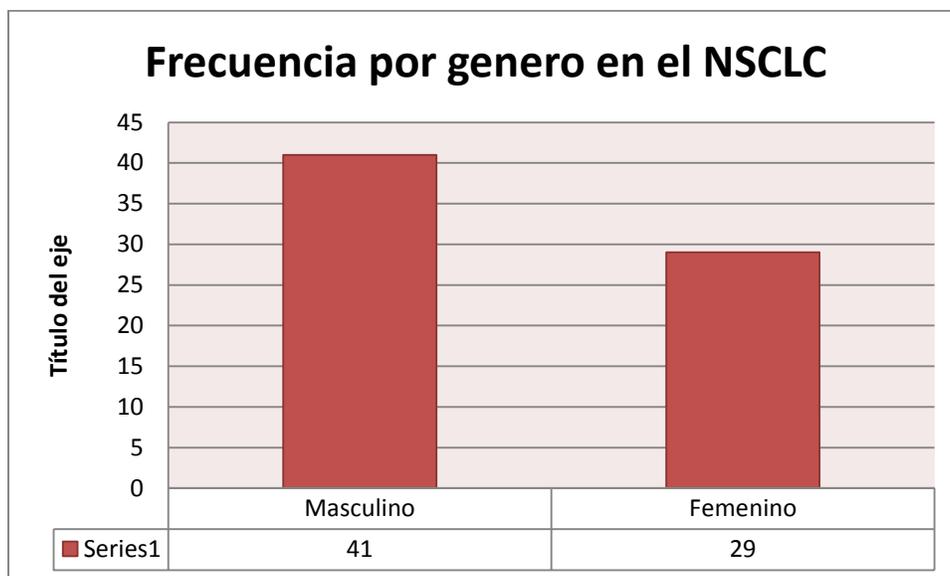
Primario	84
Metástasis	34

Siendo mas frecuente el cáncer de pulmón de células no pequeñas en el 83.33% y solo el 16.66%, es decir 14 casos corresponden a carcinoma de pulmón de células pequeñas.



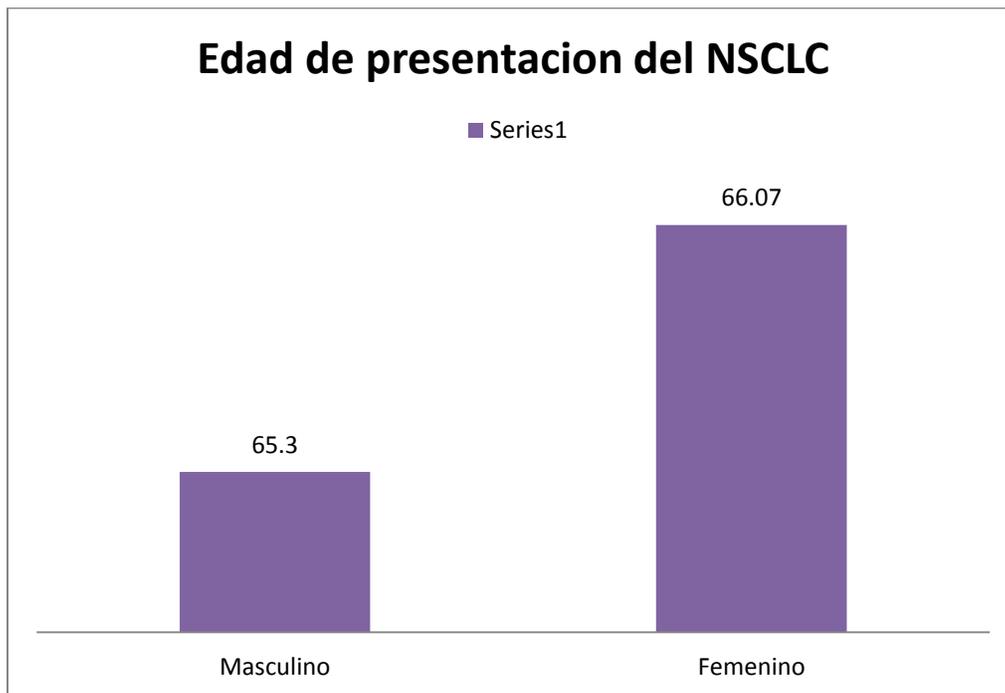
NSCLC	70	83.33%
SCLC	14	16.66%
Total	84	100%

El carcinoma de células no pequeñas es más frecuente en el género masculino con un 59.57% respecto del 41.42% en el género femenino.

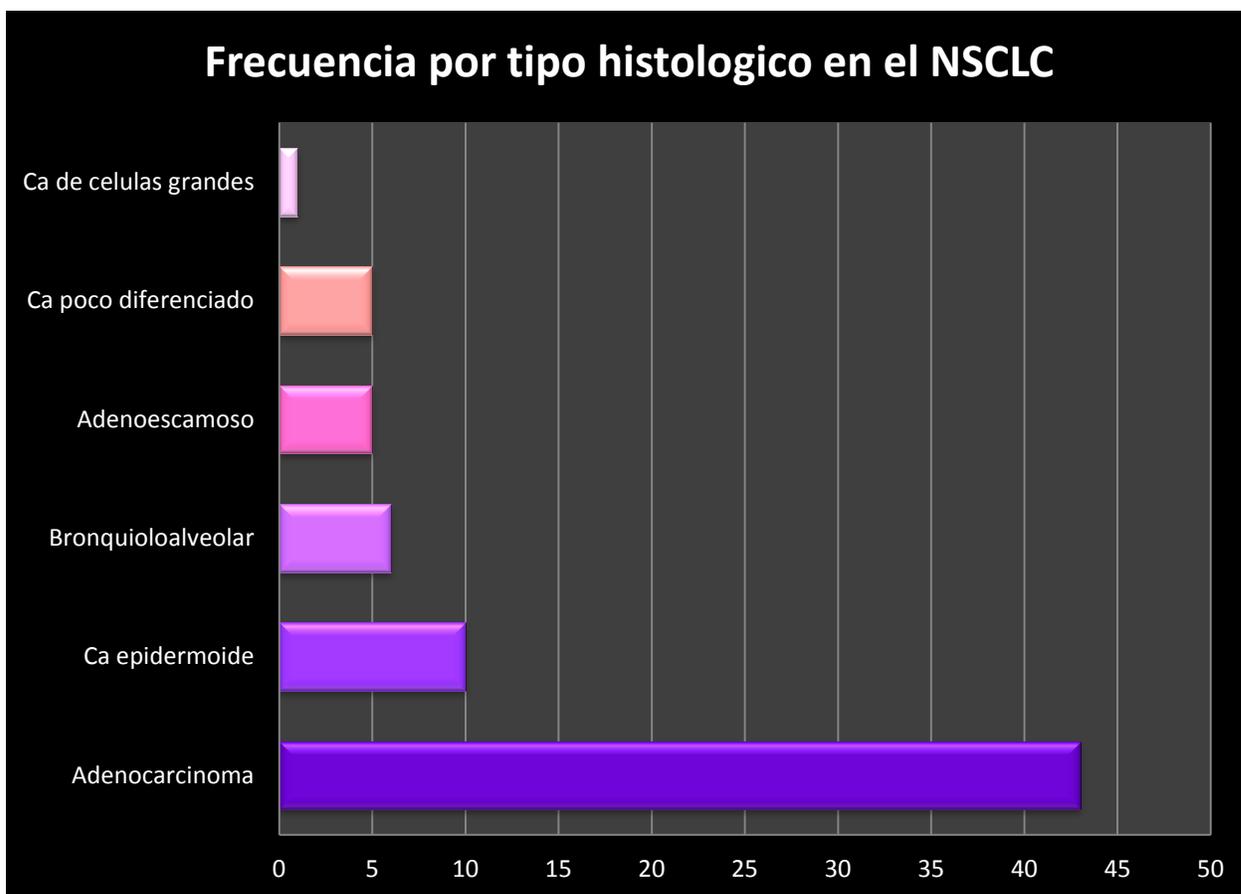


Genero	Numero de casos	Porcentaje
Masculino	41	58.57%
Femenino	29	41.42%
Total	70	100%

La edad de presentación del NSCLC varía muy poco en ambos géneros, siendo apenas mayor en el género masculino con una media de 65.3 años y de 66.07 años en el género femenino.

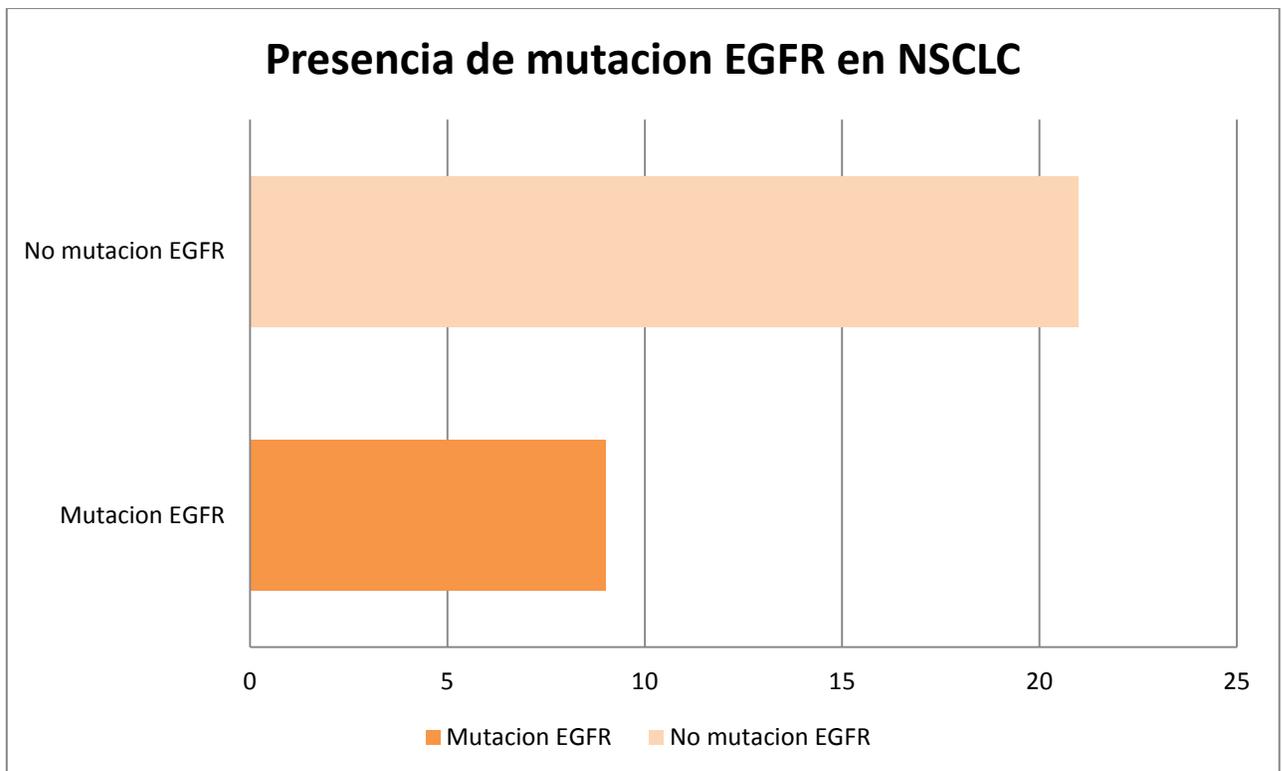


Por frecuencia el tipo histológico que predomina es el adenocarcinoma de pulmón, en un 61.42%; seguido del carcinoma epidermoide en el 14.28%, adenocarcinoma bronquioloalveolar en el 8.57%, el carcinoma adenoescamoso y poco diferenciado con el 7.14%, y solo el 1.42% de los casos corresponde a carcinoma de células grandes.



Tipo histológico en el NSCLC	Número de casos	Porcentaje
Adenocarcinoma	43	61.42%
Ca epidermoide	10	14.28%
A.bronquioloalveolar	6	8.57%
Ca. Adenoescamoso	5	7.14%
Ca. Poco diferenciado	5	7.14%
Ca. De células grandes	1	1.42%
Total	70	100%

De los 70 casos incluidos en el estudio, la secuenciación por PCR se realizó en 31. Solo 9 de ellos fueron positivos para la mutación en EGFR y los 21 casos restantes fueron negativos. Un caso fue eliminado por pertenecer al grupo de carcinoma de células pequeñas, aunque la mutación para EGFR fue positiva.



La relación de la mutación con el tipo histológico, en nuestra población es la siguiente; 5 casos de adenocarcinoma fueron positivos para la mutación, 3 adenoescamosos y 1 adenocarcinoma bronquiolo alveolar. Por lo que la mutación en EGFR es más frecuente en el adenocarcinoma de pulmón.

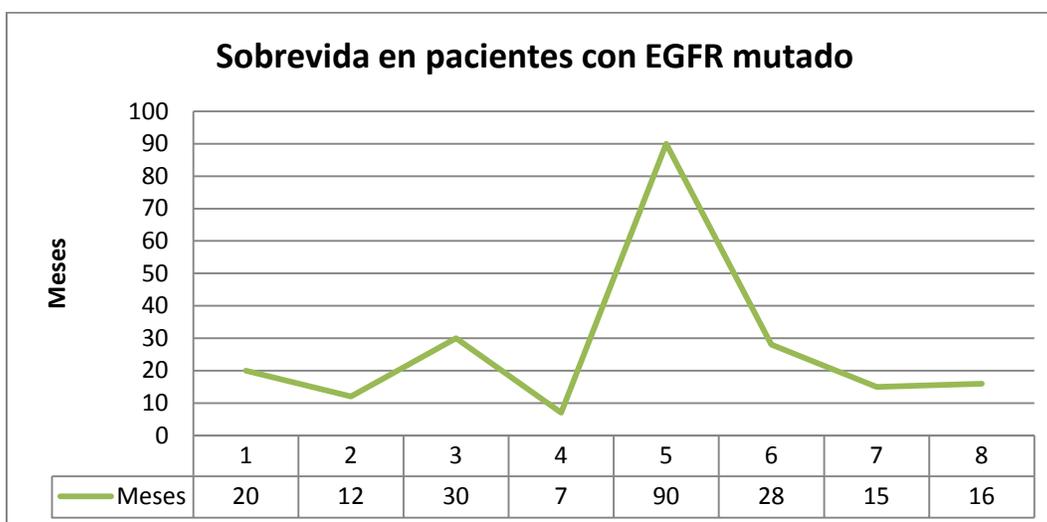
Tipo histológico	Mutación EGFR	Mutación EGFR
	positivo	negativo
Adenocarcinoma	5	18
Adenoescamoso	3	1
Bronquioloalveolar	1	1
Ca indiferenciado		1
Células pequeñas	1	

En la siguiente tabla se muestra el exón mutado en cada tipo histológico y el número de casos correspondientes.

Tipo histológico	Mutación EGFR	Exón	Número de casos
Adenocarcinoma	si	21	2
Adenocarcinoma	si	20	1
Adenocarcinoma	si	19	2
Adenoescamoso	si	18	1
Adenoescamoso	Si	19	1
Adenoescamoso	si	MNE	1
Bronquiolo alveolar	si	19	1

MNE: mutación no especificada

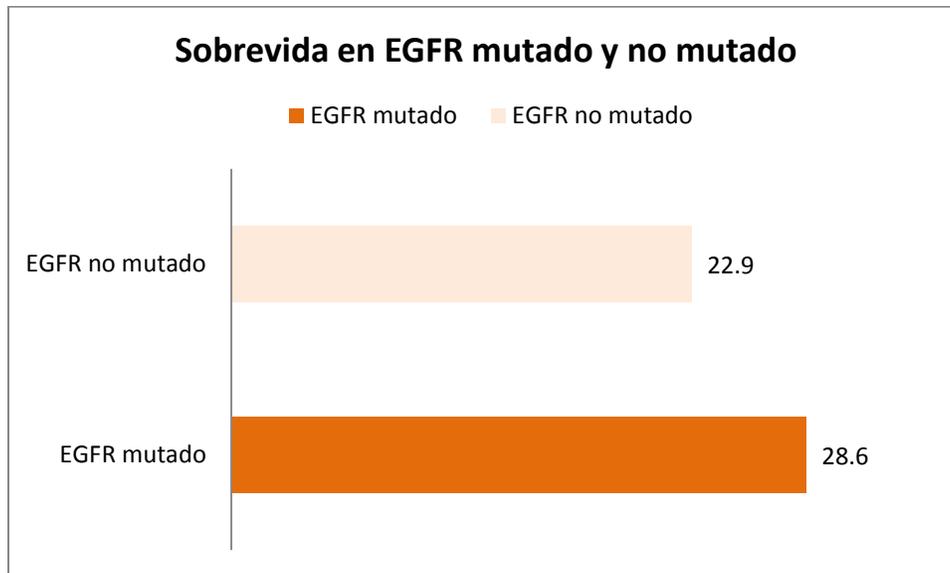
De los 8 casos con mutación puntual de EGFR, la sobrevida fue entre 90 y 7 meses con una media de 28.6 meses. El paciente con sobrevida de 90 meses, corresponde a un adenocarcinoma, seguido por cuatro pacientes de 30, 28, 20 y 15 meses de sobrevida con diagnóstico de A. bronquioloalveolar y adenocarcinoma. Y los dos pacientes con menor sobrevida de 12 y 7 meses correspondieron a los carcinomas adenoescamoso. Cabe resaltar que de estos 8 casos existen dos pacientes vivos, siendo el caso número 44 y 64 con 28 y 90 meses de sobrevida.



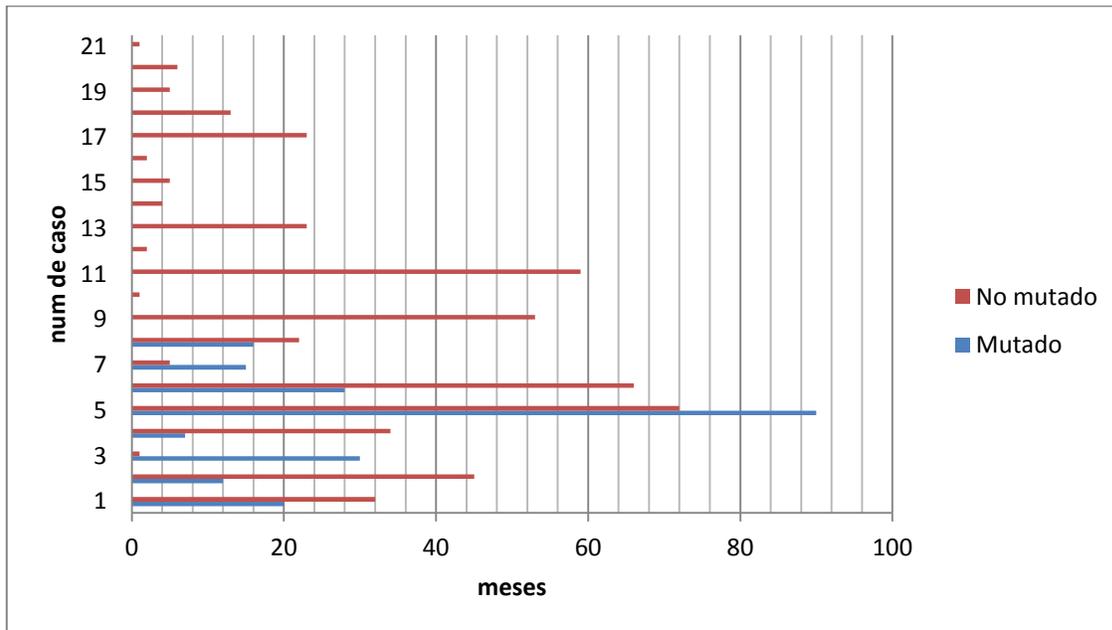
Numero de caso EGFR mutado	Sobrevida a meses
26	20
35	12
38	30
39	7
44	90 VIVO
45	28 VIVO
63	15
64	16

De los 21 casos con mutación negativa la sobrevida fue entre 1 y 84 meses con una media de 22.9 meses.

En esta grafica se compara la sobrevida de pacientes con EGFR mutado con aquellos de EGFR no mutado.



Se puede apreciar que independientemente de la presencia o ausencia de la mutación, la sobrevida en estos pacientes es mayor a la establecida en la literatura ya que rebasaron los 12 meses promedio.



caso 26 35 38 39 44 45 63 64

EGFR+

Meses 20 12 30 7 90 28 15 16

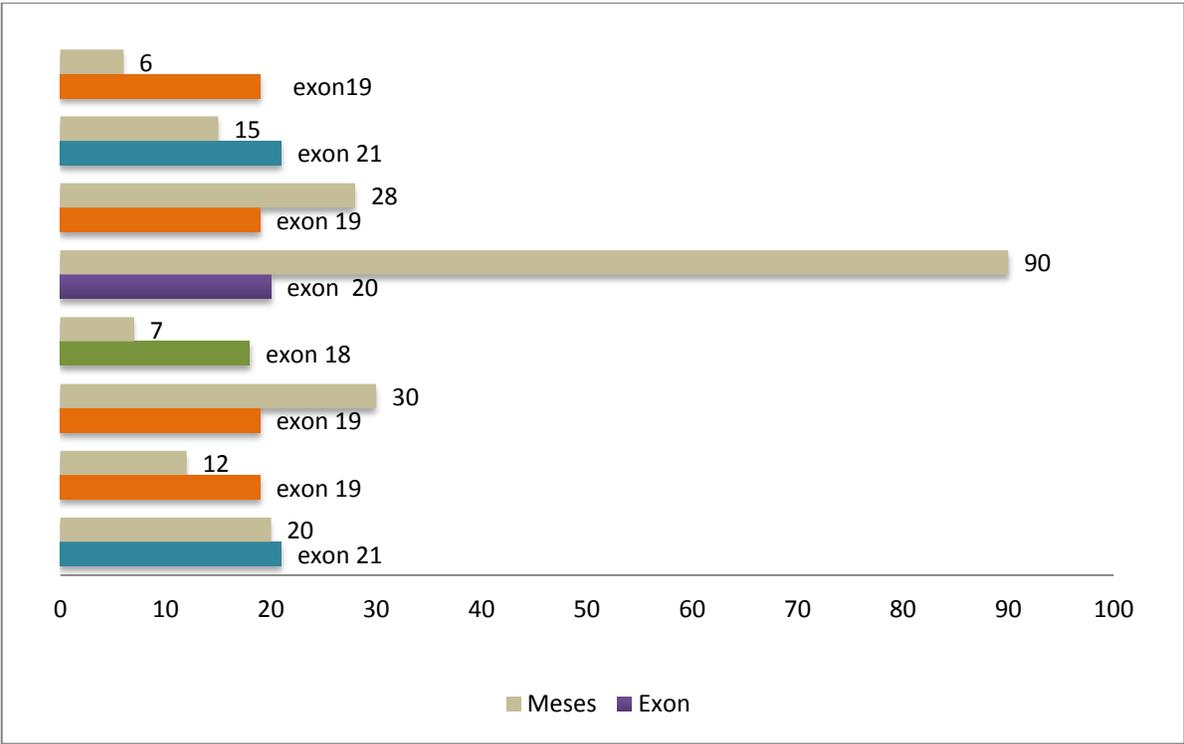
caso 1 9 10 11 12 13 15 29 30 40 49 56 57 59 60 61 62 73 76 77 82

EGFR-

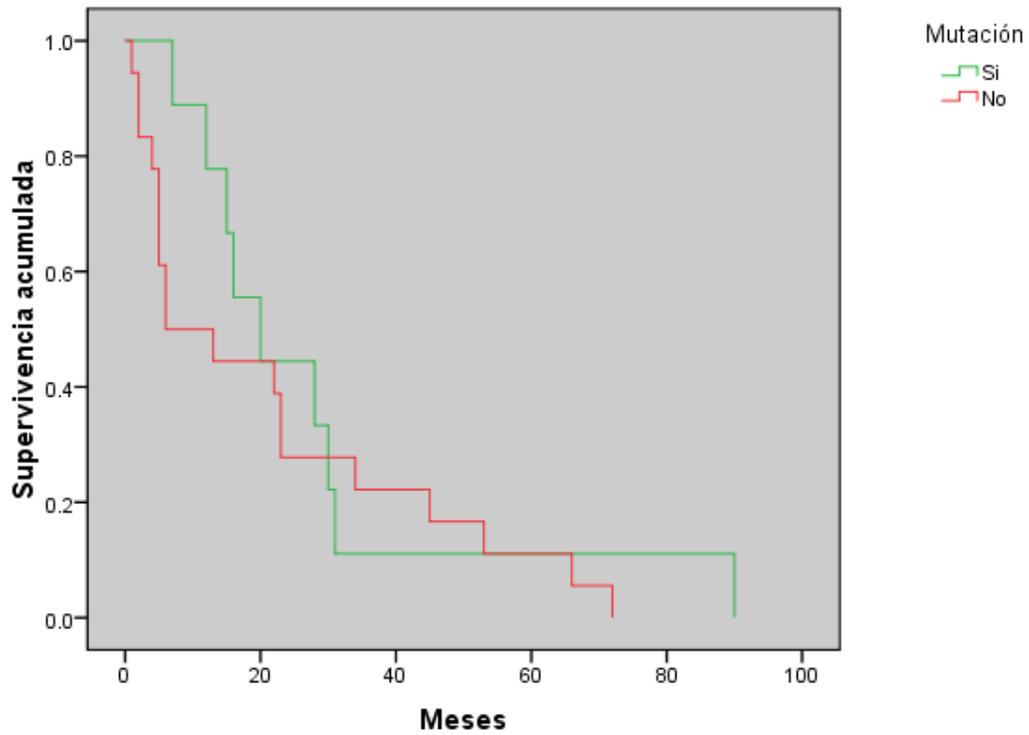
Meses 32 45 1 34 72 66 5 22 53 1 59 2 23 4 5 2 23 13 5 6 1

Con esta grafica se observa que la mutación en EGFR es más común en el exón 19, presente en 4 casos, seguido de 2 casos con mutación en el exón 21 y uno en el 18 y 20 respectivamente.

El exón que se relaciona con una mayor sobrevida en este estudio, es el 20 y con menor sobrevida es el exón 18.

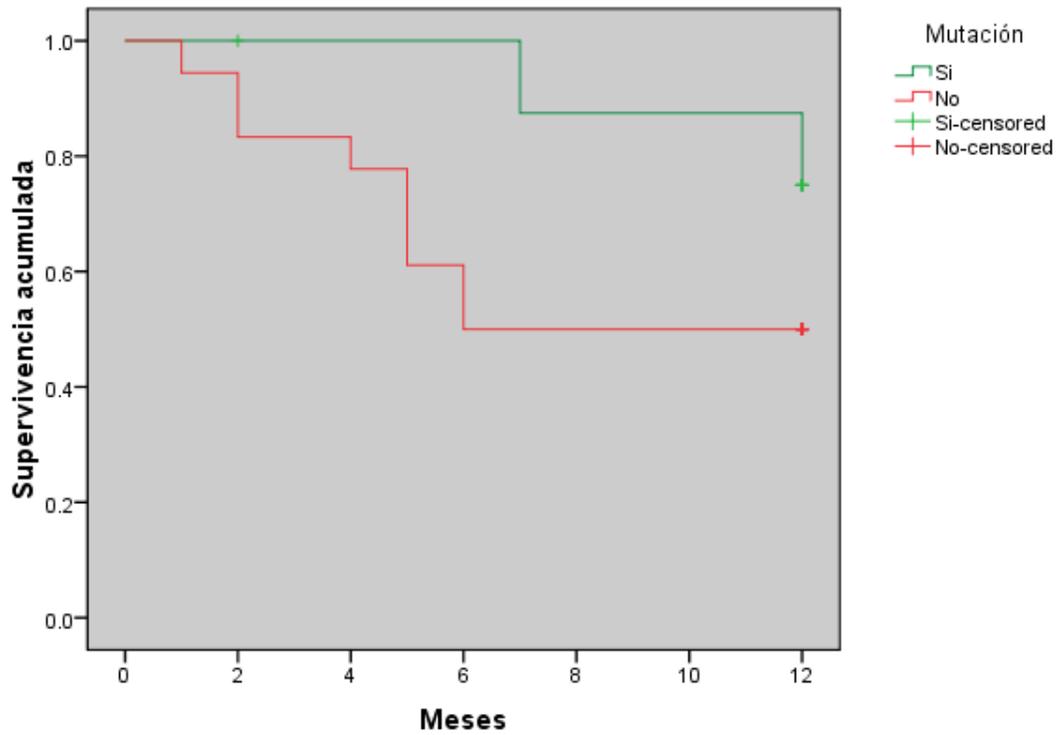


Survival Functions



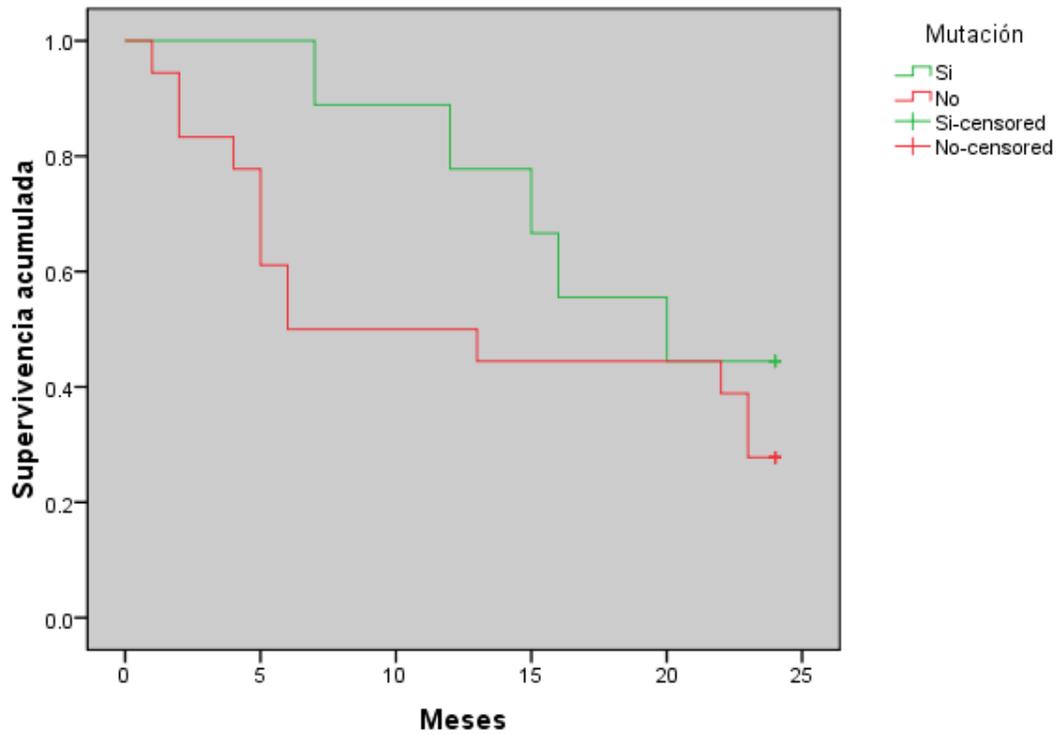
Sin diferencia significativa en la sobrevivencia a 90 meses del diagnóstico o evidencia de mutación. Con Chi-square de 0.548.

Survival Functions



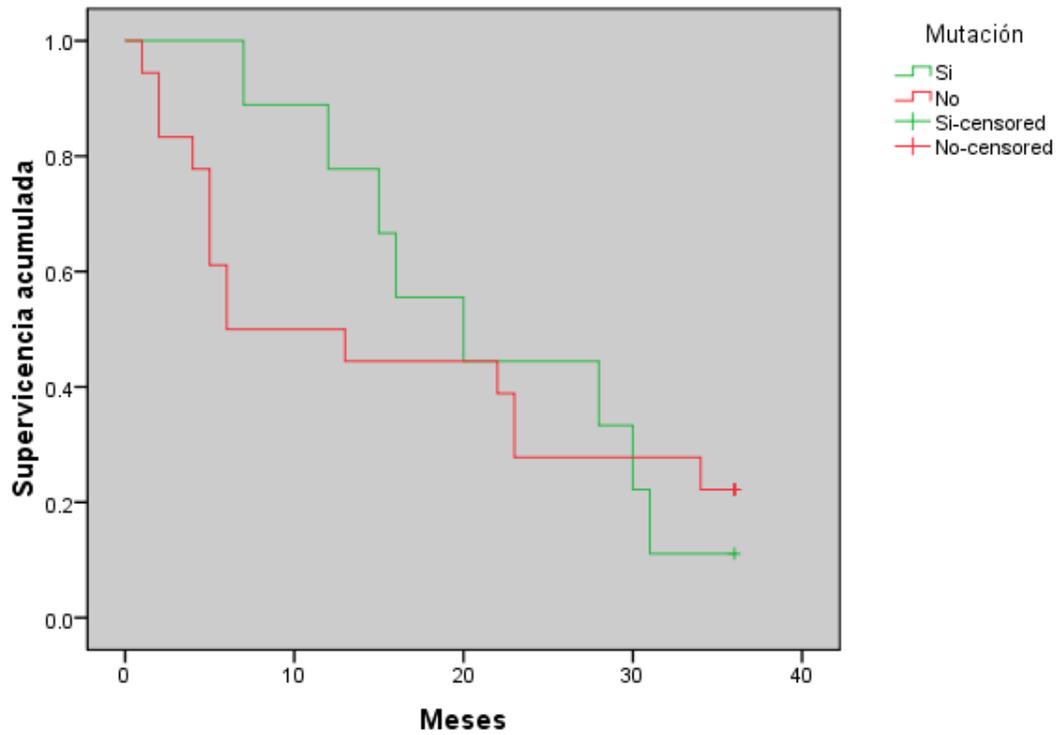
Sin diferencia significativa en la sobrevivencia a 12 meses del diagnóstico o evidencia de mutación. Chi-square de 1.98.

Survival Functions



Sin diferencia significativa en la sobrevivencia a 24 meses del diagnóstico o evidencia de mutación. Con Chi-square de 1.19.

Survival Functions



Sin diferencia significativa en la sobrevida a 36 meses del diagnóstico o evidencia de mutación. Chi-square de 0.50.

XV. DISCUSION

El cáncer de pulmón ha ido incrementado siendo actualmente una de las primeras causas de mortalidad en nuestro país. En nuestra población, el 1% son biopsias de pulmón de las cuales el 51% corresponden a neoplasias malignas y de este porcentaje el 71% corresponde a tumores primarios de pulmón.

Como esta establecido en la literatura el carcinoma de pulmón de células no pequeñas es mas frecuente que el de células pequeñas, en nuestro caso representa un 83% de los casos en estudio.

La edad media de presentación así como el género en el que predomina varía de acuerdo al tipo histológico. Pero en general se puede decir que el promedio de edad en el carcinoma de células no pequeñas, en nuestra población en estudio, es de 65.3 años y predomina en el genero masculino. El tipo histológico al igual que en la literatura, el adenocarcinoma es el mas frecuente seguido del carcinoma epidermoide y bronquiolo alveolar.

La histología tiene gran importancia clínica junto con los marcadores como factor pronóstico. Por lo que un marcador pronóstico a estudiar es la mutación de EGFR en el carcinoma de células no pequeñas, así como se menciona en la literatura el adenocarcinoma presenta en mayor porcentaje esta mutación.

De los 70 casos incluidos en el estudio, la secuenciación por PCR se realizó en 31. Solo 9 de ellos fueron positivos para la mutación en EGFR y los 21 casos restantes fueron negativos. Un caso fue eliminado por pertenecer al grupo de carcinoma de células pequeñas, aunque la mutación para EGFR fue positiva.

En relación a la mutación con el tipo histológico; se encontró; 5 casos de adenocarcinoma, 3 adenoescamoso y 1 adenocarcinoma bronquiolo alveolar fueron positivos a la mutación. Por lo que la mutación en EGFR fue más frecuente en el adenocarcinoma de pulmón independientemente del tratamiento ya que con o sin mutación la mayoría de los pacientes recibió erlotinib y en menor cantidad gefitinib.

El exón 19 se encontró en cuatro casos y fue el más frecuente, seguido del 21 con dos caso. Y el exón 20 y 18 con 1 cada uno. Un dato en el que diferimos, es que el exón 20 se asocio a mayor sobrevida en este trabajo y no al 19 como se menciona en la literatura.

Con respecto a la sobrevida y su relación con la mutación en EGFR no hay diferencia estadísticamente significativa. Ya que tanto los pacientes con o sin mutación tiene una mayor sobrevida, sobre la mencionada en la literatura, esto debido probablemente al estilo de vida en nuestra población estudio.

XVI. CONCLUSIONES

1. Con respecto a la sobrevida y su relación con la mutación en EGFR no hay diferencia estadísticamente significativa.
2. La sobrevida media entre los casos mutados y mutación negativa fue de 28.6 / 22.9 meses respectivamente.
3. La mutación de EGFR, en la actualidad es un marcador pronóstico importante, pero no el único parámetro a considerar en el tratamiento.
4. Se debe realizar la búsqueda de EGFR por PCR en todas la biopsias de NSCLC con diagnostico histopatológico confirmado.

XVII.REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization Classification of tumours Pathology and Genetics. Tumor of the lung, pleura, thymus and heart. M. Parkin, J. E. Tyczynski; et al; Charper 1 Tumor of lung, Lyon, 2004, pag 9-24.
2. <http://INEGI.com>
3. <http://globocan.iarc.fr/>
4. Masayuki; Noguci; Yukio Shimosato, Pulmonary Neoplasms, Mills, Stacey E. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, 5th Edition, 2010, pags 1033-1090.
5. Situación epidemiológica y pronostica del cáncer de pulmón en nuestro medio. Ignacio Sánchez Hernández, José Luis Izquierdo Alonso, e-tal; Servicio de Neumología. Hospital General Universitario. Guadalajara. España. Arch Bronconeumol. 2006; 42(11):594-9
6. Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer de pulmón. Javier de Castro Carpeño.
7. Sanja Dacic, MD, PhD, Adv Anat Pathol _ Volume 15, Number 4, July 2008 EGFR Assays in Lung Cancer
8. Alma D. Campos-Parra, PhD,* Carlos Zuloaga, MD, et., al., KRAS Mutation as the Biomarker of Response to Chemotherapy and EGFR-TKIs in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Clues For Its Potential Use in Second-Line Therapy Decision Making, American Journal of Clinical Oncology _ Volume 00, Number 00, 2013.
9. Sanja Dacic, MD, PhD, EGFR Assays in Lung Cancer, nat Pathol _ Volume 15, Number 4, July 2008
10. Enric Carrereny, Carcinoma de pulmon en no fumadores, Mange Medica Books, Barcelona España. 1ra Edicion, 2013.

XVIII.ANEXOS

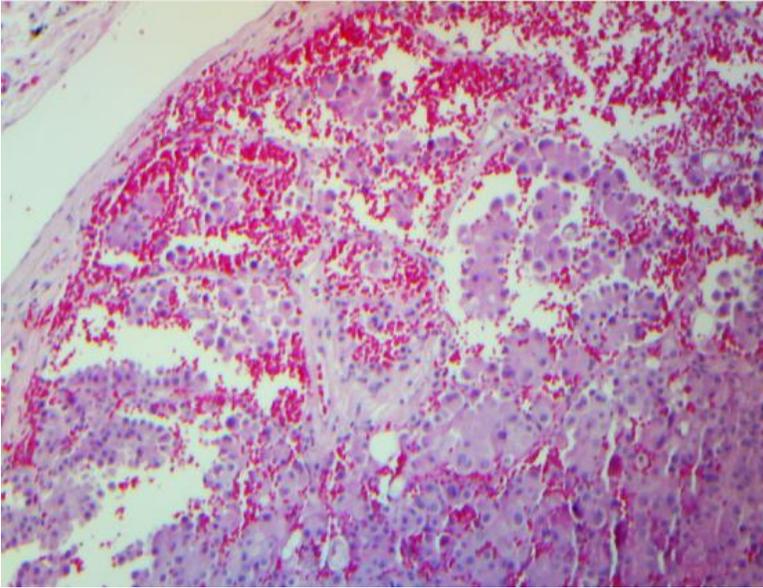


Figura 1. Adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado.

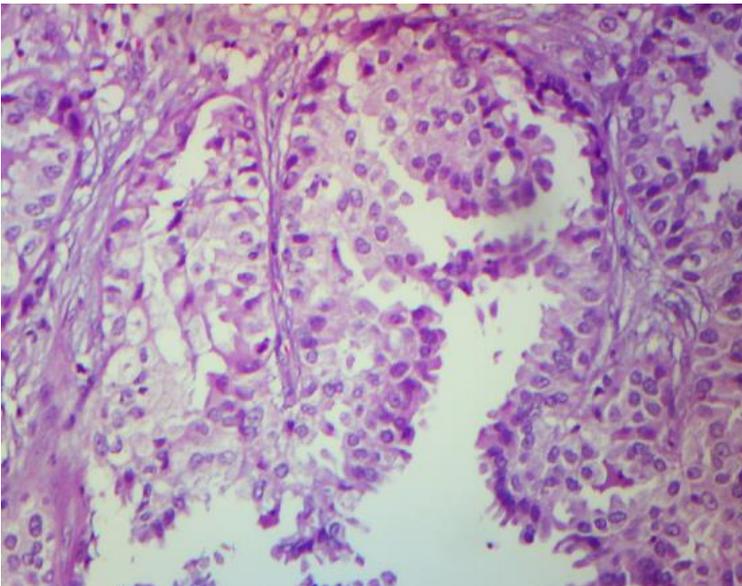


Figura 2. Adenocarcinoma bronquiolo alveolar

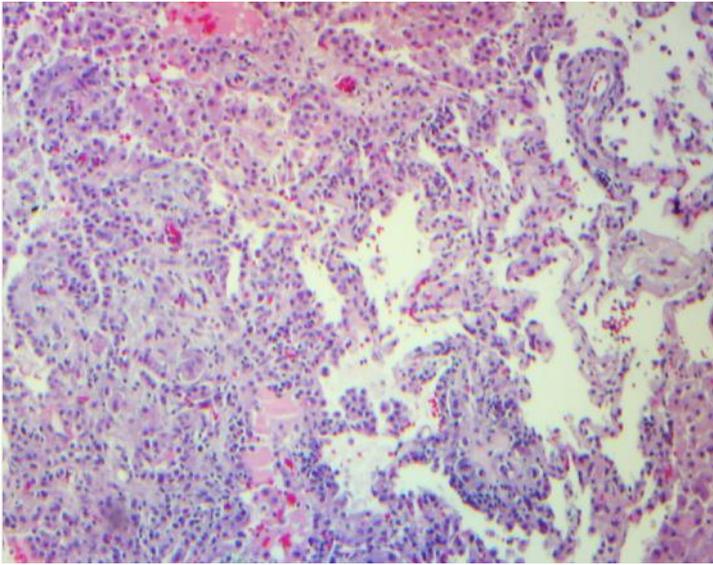


Figura 3. Carcinoma adenoescamoso

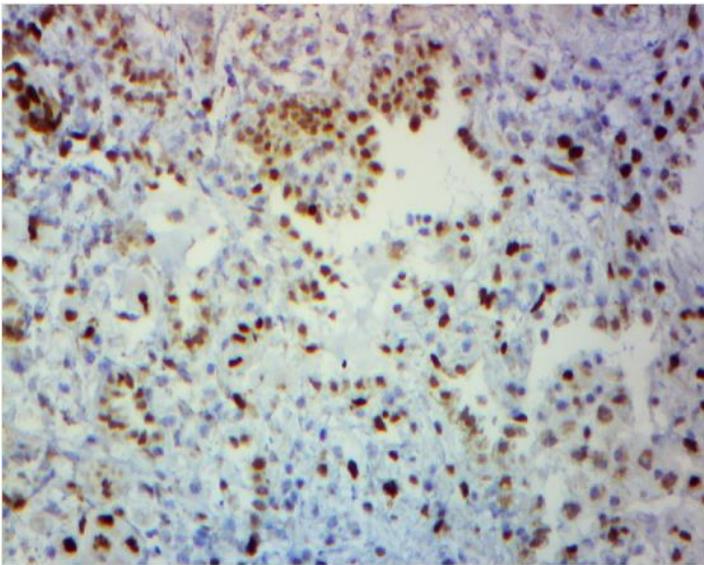


Figura 4. Tinción de Inmunohistoquímica TTF-1 positiva en células neoplásicas