



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**TÍTULO: ALTERACIONES GENÉTICAS EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO  
PEQUEÑAS Y SU CORRELACIÓN PRONÓSTICA: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE  
RESULTADOS DE SECUENCIACIÓN POR MEDIO DE LA PRUEBA FOUNDATION ONE**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA  
MÉDICA**

**ALUMNO: ERIKA ADRIANA MARTÍNEZ CASTAÑEDA  
ASESOR DE TESIS: DR LUIS ANTONIO CABRERA MIRANDA  
CIUDAD DE MÉXICO 2021**

**médica**  
**Sur**<sup>®</sup>  
Excelencia médica, calidez humana<sup>®</sup>



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.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
<b>2. MARCO DE REFERENCIA.....</b>	<b>5</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>12</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>6. OBJETIVO.....</b>	<b>12</b>
<b>7. HIPÓTESIS.....</b>	<b>12</b>
<b>8. DISEÑO.....</b>	<b>12</b>
<b>9. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>10. VALIDACIÓN DE DATOS.....</b>	<b>16</b>
<b>11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>16</b>
<b>12. RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>15. DISCUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>13. CONCLUSIONES.....</b>	<b>21</b>
<b>14. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>21</b>
<b>15. FIGURAS Y TABLAS.....</b>	<b>25</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

***A mi padre, quien desde niña ha sido mi mayor fuente de admiración y el pilar fundamental en toda mi carrera profesional. Eres mi mejor ejemplo de perseverancia, responsabilidad y compromiso. Gracias por tu tipo de educación, pues estoy segura de que hoy soy lo que soy gracias a ti.***

***A mi madre, quien ha sido mi eterna compañera, amiga y consejera. Gracias mami por siempre impulsarme a seguir adelante y sostener mi mano sin importar que tan difícil pudiera parecer el camino.***

***A mi esposo, quien ha caminado a mi lado a lo largo de estos últimos años, llenándome de paz, el amor más bonito y apoyo incondicional. Gracias Fer por siempre alentarme a dar mi mejor versión de mí.***

***A mis hermanas y cuñados, quienes me han cobijado siempre con la mejor actitud positiva, siendo mi fuente de alegría y tenacidad.***

***A mi amiga Erika, quien ha sido esa luz que se necesita en los momentos de mayor exigencia y entrega. Gracias por llenarme de tu nobleza eterna.***

***A mis compañeros de Oncología con quienes he compartido lazos muy fuertes de amistad.***

***A todos mis profesores de curso, en especial a mi maestro Daniel Motola. Por creer en mi, darme la oportunidad de aprender de él y apoyarme en todo momento para alcanzar este sueño.***

***Y sin duda, a mi asesor de tesis, Luis Cabrera. Quien ha sido una persona muy valiosa en toda mi formación desde hace varios años. Me ha enseñado a dar el 100%, tanto en lo personal como en lo intelectual.***

***Gracias a todos por darme las herramientas necesarias para ejercer esta noble y auténtica profesión.***

## 1. ANTECEDENTES.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, tanto en hombres como en mujeres. <sup>1</sup> Dentro de los diferentes tipos celulares que abarca esta enfermedad, el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa la mayoría (aproximadamente el 85 por ciento) de los cánceres de pulmón, mientras que el resto es principalmente cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

De acuerdo con datos provenientes del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), en México ocurren aproximadamente 190 667 casos incidentes de cáncer al año, de los cuales 7 811 corresponden a casos de cáncer de pulmón. A pesar de no ser la neoplasia con la mayor incidencia en el país, el cáncer de pulmón representa una causa de mortalidad importante: se estima que 7 044 muertes fueron atribuibles a esta enfermedad en 2016.<sup>2</sup>

La mayoría de los datos que examinan la epidemiología del cáncer de pulmón provienen del mundo desarrollado, donde el tabaquismo es el factor de riesgo predominante. En las zonas de recursos limitados, pueden ser particularmente importantes otros factores de riesgo, como el humo y la contaminación atmosférica.

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta tanto con el número de cigarrillos fumados al día como con la duración de la vida del hábito de fumar. <sup>3</sup> Otros factores que pueden influir en la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón en los fumadores son la edad de inicio del hábito de fumar, el grado de inhalación, el contenido de alquitrán y nicotina de los cigarrillos y el uso de cigarrillos no filtrados. <sup>4</sup>

A pesar del predominio del tabaquismo como su presunta etiología, el cáncer de pulmón también es un problema de salud significativo en quienes no tienen antecedentes de tabaquismo. <sup>5</sup> En general, el término "nunca fumador" se refiere a las personas que han fumado menos de 100 cigarrillos en su vida.

La prevención, en lugar del tamizaje, es la estrategia más eficaz para reducir la carga del cáncer de pulmón a largo plazo. Sin embargo, muchas características del cáncer de pulmón sugieren que el tamizaje es efectivo, tales como: alta morbilidad y mortalidad, prevalencia significativa (0,5 a 2,2 por ciento), factores de riesgo identificados que permiten el tamizaje dirigido para pacientes considerados como de riesgo alto, una fase preclínica prolongada para algunos tipos de cáncer de pulmón, y evidencia de que la terapia es más efectiva en la enfermedad en estadio temprano. <sup>6</sup>

Actualmente, las nuevas directrices del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) han ampliado la recomendación de detección a la población de adultos de 50 a 80 años de edad que están en alto riesgo debido al antecedente de tabaquismo (al menos 20 paquetes de años de historia de fumar, fumadores actuales o que han dejado de fumar en los últimos 15 años). <sup>7</sup>

Dentro de los estudios aprobados para la realización del tamizaje, actualmente, el examen recomendado consiste en una tomografía computarizada anual de dosis bajas, sin embargo, esta no se recomienda para personas con una esperanza de vida limitada.

## 2. MARCO DE REFERENCIA.

El tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón depende del tipo celular (células no pequeñas versus células pequeñas), el estadio del tumor, las características moleculares y una evaluación de la condición médica general del paciente.

La terapia sistémica generalmente está indicada para pacientes que presentan enfermedad avanzada, incluidos aquellos que presentan metástasis o recidivas después del tratamiento inicial definitivo.

Los objetivos del manejo de pacientes con CPCNP avanzado son prolongar la supervivencia y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible, minimizando al mismo tiempo los efectos secundarios debidos al tratamiento.

Tradicionalmente el tratamiento de estos pacientes consiste en el uso de tratamientos citotóxicos. En múltiples ensayos clínicos, la quimioterapia sistémica logró mejorar la supervivencia general de los pacientes, usando un régimen basado en platino en comparación con los cuidados de mejor soporte.

A pesar de las posibles toxicidades asociadas con la quimioterapia, esto generalmente se puede lograr sin perjudicar la calidad de vida. Una revisión sistemática de la literatura y el metaanálisis incorporaron datos de pacientes individuales de 2714 casos inscritos en 16 ensayos aleatorizados. La quimioterapia se relacionó con una mejora de la supervivencia (tasa de supervivencia a un año, 29 versus 20 por ciento; hazard ratio [CRI] 0,77, IC 95%: 0,71-0,83). Este beneficio de supervivencia fue independiente de la histología, el estado de desempeño y la edad.<sup>8</sup> Estos resultados llevaron al uso de cuatro a seis ciclos de un doblete basado en platino seguido de observación como estándar de tratamiento para pacientes con CPCNP avanzado.

Hay tener en cuenta que, todos estos ensayos se llevaron a cabo antes de que la identificación de mutaciones conductoras fuera rutinaria e incluyera poblaciones no seleccionadas de pacientes con CPCNP.

Un avance en el conocimiento de la biología molecular del cáncer nos ha llevado al desarrollo de nuevas terapias, llamadas blanco dirigidas, que actúan sobre alteraciones específicas en las células cancerosas, lo que ocasiona que su actividad sea preferencialmente sobre las células cancerosas respetando las células normales, mejorando su actividad antitumoral con menos efectos adversos.

Ensayos posteriores han demostrado que se pueden derivar beneficios adicionales de supervivencia con la adición de agentes biológicos como el bevacizumab con la quimioterapia, la inmunoterapia o del uso de quimioterapia de agente único como terapia de mantenimiento después de la quimioterapia inicial con doblete de platino. Además, es importante mencionar que actualmente se han observado mejores resultados con agentes dirigidos en pacientes con una mutación conductora.

La identificación de estas alteraciones ha cambiado el paradigma en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

Relacionado a lo anterior, hoy en día, dentro de los factores clave que hay que considerar en el momento de la elección del tratamiento inicial para el CPCNP avanzado se incluyen:

La presencia de un nivel alto de expresión del ligando 1 de muerte celular programada (PD-L1), la presencia o ausencia de alguna mutación conductora (por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR], quinasa del linfoma anaplásico [ALK], oncogén c-ROS 1 [ROS1], BRAF, etc.)

Una mejor comprensión de estas vías moleculares, muchas de ellas oncogenes que inducen el desarrollo del cáncer de pulmón y otras neoplasias; condujo al desarrollo de nuevos agentes capaces de actuar contra estas mutaciones específicas impactando en el pronóstico de estos pacientes.

Muchas de estas terapias dirigidas se encuentran en diferentes posologías, se pueden administrar por vía oral, como inhibidores cinasas y también se pueden administrar por vía intravenosa en forma de anticuerpos monoclonales.

Este tipo de terapias han venido a revolucionar el tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón, principalmente en aquellos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Por lo anterior, es de suma importancia que todos los pacientes con cáncer de pulmón sean evaluados en busca de estas alteraciones predictivas.

La detección de alteraciones conductoras se ha convertido en una parte fundamental cada vez más habitual del diagnóstico del CPCNP, ya que la información resultante es útil para elegir entre la quimioterapia estándar en ausencia de una mutación adecuada frente a las terapias dirigidas anticipadas. Por ejemplo, en un estudio nacional francés en el que todos los cánceres de pulmón se sometieron a perfiles moleculares, aproximadamente el 50% de los tumores presentaban una alteración genética, lo que llevó al uso de un agente dirigido como terapia de primera línea en la mitad de estos casos.<sup>9</sup>

Del mismo modo, en los Estados Unidos, el Lung Cancer Mutation Consortium analizó muestras utilizando estudios de secuenciación masiva de 733 pacientes con adenocarcinoma en 14 centros, identificando una mutación conductora con blanco terapéutico en 466 casos (64 por ciento)<sup>10</sup>

Actualmente, las directrices del Colegio de Patólogos Americanos, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón y la Asociación de Patólogos Moleculares recomiendan el análisis del tumor primario o de una metástasis para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y quinasa de linfoma anaplásico (ALK) para todos los pacientes cuyo tumor contiene cualquier componente de la histología del adenocarcinoma, o que tienen antecedentes uso de tabaco.<sup>11 12</sup>

Por otro lado, las guías internacionales y el panel Americano de National Comprehensive Cancer Network (NCCN), recomiendan que todos los pacientes con adenocarcinoma sean probados para mutaciones EGFR; reordenamientos del gen del linfoma anaplásico (ALK) reordenamientos ROS1, mutaciones BRAF, c-MET, del exón 14 (METex14), RET y los niveles de expresión de PD-L1; ya que actualmente existen agentes aprobados por la FDA disponibles para estos biomarcadores.<sup>13</sup>

Dentro de la frecuencia de las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de la tirosina cinasa, ésta se observa en aproximadamente el 15 por ciento de los adenocarcinomas en los Estados Unidos, produciéndose con mayor frecuencia en los no fumadores.<sup>14</sup> Pudiendo ser aún más frecuente en otras poblaciones como la asiática en donde la incidencia es sustancialmente mayor, hasta el 62 por ciento.

<sup>15</sup>. En México, de acuerdo con lo reportado en un estudio publicado por Arrieta, et al. en el 2013, se estima una incidencia del 31.2% en población mexicana. <sup>16</sup>

En NSCLC avanzado, la presencia de una mutación de EGFR confiere un pronóstico más favorable y predice fuertemente la sensibilidad a EGFR TKIs tales como erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, y osimertinib. Por lo tanto, la terapia dirigida se debe usar preferentemente como primera opción de tratamiento.

Los reordenamientos que involucran la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) tirosina cinasa están presentes en aproximadamente 4 por ciento de los adenocarcinomas NSCLC en los Estados Unidos y ocurren con mayor frecuencia en pacientes no fumadores y más jóvenes. Las translocaciones ALK se pueden identificar mediante pruebas de fluorescencia in situ (FISH), inmunohistoquímica (IHC) o la mayoría de los paneles de secuenciación de próxima generación (NGS). En NSCLC en estadio avanzado, la presencia de un reordenamiento del gen ALK predice fuertemente la sensibilidad a ALK TKIs (por ejemplo, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib). El tratamiento con estos agentes de acuerdo a diferentes estudios ha logrado evidenciar prolongar significativamente la supervivencia libre de progresión. <sup>17</sup>

ROS1, es un receptor de tirosina quinasa que actúa como oncogén conductor en 1 a 2 por ciento de los NSCLCs a través de una translocación genética entre ROS1 y otros genes, el más común de los cuales es CD74. <sup>18</sup>Las características histológicas y clínicas que se asocian con NSCLC positivo ROS1 incluyen histología de adenocarcinoma, pacientes más jóvenes y nunca fumadores.

Este rearrreglo, es altamente sensible al crizotinib, inhibidor de ROS1/MET, así como al entrectinib, inhibidor del receptor cinasa de ROS1/tropomiosina (TRK); ambos agentes están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para pacientes con la translocación de ROS1, incluidos los que han recibido quimioterapia y los que son vírgenes a tratamiento. Se sugiere el uso de cualquiera de los agentes en el entorno de primera línea, siempre que sea posible. <sup>19</sup>

Las anomalías del MET incluyen mutaciones en el exón 14 del MET y amplificación génica del MET. Las mutaciones que omiten el exón 14 se encuentran más comúnmente en el ADN o ARN NGS, mientras que la amplificación del MET puede ser detectada por FISH o algunos paneles de NGS. <sup>20</sup> La mutación del exón 14-MET reduce la degradación de la proteína MET, causando que se comporte como un conductor oncogénico. El inhibidor del MET capmatinib está aprobado por la FDA para pacientes adultos con una mutación que omite el exón 14 del MET, y se sugiere su uso en el entorno de primera línea. <sup>21</sup>

Tepotinib también ha mostrado resultados prometedores. En un ensayo de fase II de un solo grupo de 152 pacientes con CPCNP y una mutación de salto del exón 14 del MET, la tasa de respuesta general con tepotinib fue del 46 %, con una mediana de duración de la respuesta de 11 meses. <sup>22</sup>

El gen reordenado durante la transfección (RET) codifica un receptor de tirosina cinasa de superficie celular. Se han identificado reordenamientos recurrentes entre RET y varios socios de fusión en 1 a 2 por ciento de adenocarcinomas, y se presentan con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes y en nunca fumadores. Estos reordenamientos se pueden detectar con FISH o NGS. <sup>23</sup>



Los inhibidores de RET selpercatinib y pralsetinib están aprobados por la FDA para pacientes adultos con CPCNP avanzado positivo de fusión RET. <sup>24</sup>

BRAF es un mediador de señalización “rio abajo” del homólogo oncogénico viral del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS) que activa la vía de la proteína quinasa activada por mitogeno (MAPK). Se han observado mutaciones activadoras de BRAF en 1 a 3 por ciento de los cáncer de pulmón de células no pequeñas y generalmente se asocian con antecedentes de tabaquismo. <sup>25</sup> Se detectan típicamente usando reacciones de cadena de la polimerasa (PCR) o métodos de secuenciación de NGS.

Para los pacientes con CPCNP con mutaciones BRAF V600E que han progresado en la quimioterapia, actualmente la combinación de terapia dirigida con dabrafenib más trametinib se encuentra aprobada por la FDA.

Actualmente existen otras alteraciones descritas, que no se consideran realizar dentro de la rutina de manera inicial en pacientes con CPCNP, sin embargo, son importantes de mencionar ya que actualmente, gracias a diversos estudios ya cuentan con blancos terapéuticos. Tal es el caso de las mutaciones en RAS; la activación de mutaciones de KRAS se observa en aproximadamente 20 a 25 por ciento de adenocarcinomas pulmonares en los Estados Unidos, y se asocian generalmente con tabaquismo positivo. <sup>26</sup>

La presencia de una mutación en KRAS parece tener, como mucho, un efecto limitado en la SG en pacientes con CPCNP en estadio temprano, aunque algunos datos también sugieren que está asociada con un peor pronóstico. <sup>27</sup> Sotorasib es el primer agente específico con aprobación reglamentaria para el CPCNP mutado por KRAS G12C. Está aprobado por la FDA para pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico mutado por KRAS G12C, que han recibido al menos una terapia sistémica previa. <sup>27</sup>

Dentro de los métodos de detección de estas alteraciones conductoras, no existe una plataforma estándar única para la realización éstas de pruebas y el tipo de prueba varia dependiendo del tipo de alteración que se esté buscando. A continuación, se describen las técnicas utilizadas comúnmente en el entorno clínico para la detección de estas mutaciones y sus principales diferencias entre ellas.

Pruebas de hibridación fluorescente in situ (FISH), se utiliza para detectar o localizar una secuencia específica de ADN en un cromosoma, utilizando una sonda, que es una secuencia pequeña de ADN que contiene una molécula fluorescente pegada a ella, siendo que esta molécula se pega a la secuencia específica que estamos buscando en un cromosoma correspondiente. Se utiliza típicamente para detectar reordenamientos genéticos tales como translocaciones y otras alternancias tales como amplificaciones o deleciones, por ejemplo, ALK o reordenamiento del oncogen 1 c-ROS (ROS1).

Inmunohistoquímica (IHC), que es un procedimiento que se basa en la utilización de anticuerpos que reaccionan de tipo antígeno-anticuerpo, posteriormente presentan una reacción enzimática que permite identificar marcadores antigénicos en los tejidos al observarlos al microscopio: Se considera una alternativa sensible y específica al FISH en la evaluación del NSCLC ALK positivo; es muy fiable y rápido (un día). Sin embargo, la IHC todavía está evolucionando para la detección de otras alteraciones genómicas con utilización predictiva. En el cáncer de pulmón, el IHC es el único método definitivo para evaluar la tinción de la proteína PD-L1, ya que la expresión de la proteína PD-L1 no parece estar relacionada con alteraciones genómicas conocidas en el gen PD-L1. <sup>28</sup>

Secuenciación de ADN: Las pruebas clínicas de mutaciones en el cáncer de pulmón comenzaron históricamente con la secuenciación (o secuenciación directa) del gen, que examina toda la longitud de un solo gen para la presencia de una mutación. Por lo general, el tiempo de respuesta es <1 semana. Sin embargo, la sensibilidad es menor que otros métodos que han sido adoptados más ampliamente. Esto se debe a que la celularidad tumoral con la mutación debe ser alta (idealmente superior al 10 por ciento) en la muestra de tejido para ser detectada por secuenciación directa, de lo contrario la prueba puede ser falsamente negativa.

Pruebas específicas del alelo del ADN: Analizan el ADN para una anomalía predefinida, y en gran medida sustituye la secuenciación directa. Algunos centros usan esto como la prueba por defecto para evaluar el EGFR y otras anomalías. El ADN crudo se amplifica típicamente usando reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) antes de que se realice la búsqueda del alelo mutado, lo que permite detectar señales raras con mayor sensibilidad. Este método representa un salto tecnológico desde la secuenciación directa en que es una prueba multiplexada y tiende a ser más rápido (unos pocos días) y más barato que la secuenciación de cada gen individualmente. Sin embargo, sólo se pueden identificar objetivos preespecificados. Por lo tanto, las pruebas específicas de alelos no se pueden utilizar para identificar nuevas anomalías.<sup>28</sup>

Secuenciación de nueva generación de ADN y ARN (NGS): NGS supera muchas de las deficiencias de la secuenciación directa y las pruebas específicas de alelos. Este enfoque masivo paralelo, basado en gran medida en la automatización, el almacenamiento de datos y el procesamiento computacional, permite el análisis cuantitativo de alelos infrecuentes y la evaluación simultánea de múltiples genes o incluso genomas enteros. Puede identificar nuevas anomalías, que no serían detectadas por pruebas específicas del alelo.

Hay un número de diferentes plataformas NGS que utilizan diferentes tecnologías de secuenciación. Sin embargo, todas las plataformas NGS realizan secuencias de millones de pequeños fragmentos de ADN en paralelo. NGS puede ser utilizada para secuenciar genomas enteros limitados a áreas específicas de interés, incluyendo los 22.000 genes codificadores o pequeños números de genes individuales.<sup>29</sup>

Actualmente, hay numerosas oportunidades de utilizar el NGS en la práctica clínica para mejorar la atención. Su utilidad en la oncología radica en que la premisa fundamental de la genómica del cáncer es que el cáncer es causado por mutaciones somáticamente adquiridas, y consecuentemente es una enfermedad del genoma. Aunque la secuenciación capilar del cáncer ha durado más de una década, estas investigaciones se han limitado a relativamente pocas muestras y un pequeño número de genes candidatos. Con el uso del NGS, los genomas del cáncer ahora pueden ser estudiados sistémicamente en su totalidad. El objetivo principal es identificar mutaciones en tumores que pueden ser blanco terapéutico por fármacos específicos para dichas mutaciones.<sup>29</sup>

Una de las plataformas que hace uso del NGS y que es usada hoy en día en la práctica clínica es FoundationOne CDx, es una plataforma que aplica los diagnósticos NGS in vitro basado en la captura híbrida y la construcción de una escopeta de genoma completo para identificar las cuatro clases de alteraciones genómicas somáticas, incluidas las sustituciones, las inserciones, deleciones, alteraciones del número de copia y reordenamientos de selección. El panel FoundationOne CDx detecta alteraciones en un total de 324 genes.

Los resultados de las pruebas también incluyen inestabilidad microsatélite (MSI) y carga de mutación tumoral (TMB),<sup>30</sup> marcadores que se usan hoy en día para la elección del uso de inmunoterapia.

FoundationOne CDx es la primera herramienta diagnóstica, basada en tejido aprobado por la FDA, validado clínica y analíticamente para todos los tumores sólidos. La prueba está diseñada para proporcionar a los médicos información clínicamente procesable; tanto para considerar terapias apropiadas para los pacientes y entender los resultados con evidencia de resistencia, basado en el perfil genómico individual del cáncer de cada paciente.<sup>31</sup> usando DNA aislado de tejido fijado en parafina.

El informe modelo de esta prueba consiste en un documento que arroja información acerca de; biomarcadores de respuesta a inmunoterapia (TMB, MSI), resultados negativos pertinentes, ensayos clínicos relevantes para los que el paciente pueda ser elegible según su perfil genómico y ubicación geográfica, hallazgos genómicos clínicamente relevantes en 324 genes asociados al desarrollo del cáncer, terapias con beneficio clínico aprobadas para los biomarcadores y alteraciones genómicas del paciente y hallazgos genómicos sin opciones reportables.<sup>31</sup>

**FOUNDATIONONE® CDx**

PATIENT: Sample, Jane | TUMOR TYPE: Lung adenocarcinoma | REPORT DATE: 01 Jan 2018 | QR#: XXXXXXXX

**ABOUT THE TEST** FoundationOne®CDx is a next-generation sequencing (NGS) based assay that identifies genomic findings within hundreds of cancer-related genes.

**PATIENT**  
 DISEASE: Lung adenocarcinoma  
 NAME: Not Given  
 DATE OF BIRTH: Not Given  
 SEX: Not Given  
 MEDICAL RECORD #: Not Given

**PHYSICIAN**  
 ORDERING PHYSICIAN: Not Given  
 MEDICAL FACILITY: Not Given  
 ADDITIONAL RECIPIENT: Not Given  
 MEDICAL FACILITY ID: Not Given  
 PATHOLOGIST: Not Given

**SPECIMEN**  
 SPECIMEN SITE: Not Given  
 SPECIMEN ID: Not Given  
 SPECIMEN TYPE: Not Given  
 DATE OF COLLECTION: Not Given  
 SPECIMEN RECEIVED: Not Given

**Biomarker Findings**  
 Microsatellite status - MS-Stable  
 Tumor Mutational Burden - TMB-Low (4 Muts/Mb)

**Genomic Findings**  
 For a complete list of the genes assayed, please refer to the Appendix.  
 ALK EML4-ALK fusion (Variant 1)  
 CCND1 amplification  
 FGF19 amplification  
 FGF3 amplification  
 FGF4 amplification  
 NFKB1A amplification  
 NKX2-1 amplification  
 TP53 R306\*

7 Disease-relevant genes with no reportable alterations: EGFR, KRAS, BRAF, MET, RET, ERBB2, ROS1

7 Therapies with Clinical Benefit | 14 Clinical Trials  
 0 Therapies with Lack of Response

BIOMARKER FINDINGS	ACTIONABILITY	
<b>Microsatellite status - MS-Stable</b>	No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
<b>Tumor Mutational Burden - TMB-Low (4 Muts/Mb)</b>	No therapies or clinical trials. see Biomarker Findings section	
GENOMIC FINDINGS	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN PATIENT'S TUMOR TYPE)	THERAPIES WITH CLINICAL BENEFIT (IN OTHER TUMOR TYPE)
<b>ALK - EML4-ALK fusion (Variant 1)</b> 10 Trials see p. 11	Alectinib Brigatinib Ceritinib Crizotinib	None
<b>CCND1 - amplification</b> 4 Trials see p. 14	None	Abemaciclib Palbociclib Ribociclib

Dentro de la literatura, ya existen publicaciones relacionadas al impacto que ha tenido la realización de estas pruebas en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.<sup>30</sup>

Actualmente, es fundamental identificar biomarcadores de las vías moleculares que conducen a la malignidad en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), particularmente en aquellos pacientes con histología de adenocarcinoma y antecedentes o no de tabaquismo sin importar la histología, debido a la disponibilidad de agentes dirigidos eficaces para muchos de estos cánceres.

Desafortunadamente, la proporción de pacientes con adenocarcinoma avanzado que reciben pruebas genéticas tumorales sigue siendo baja, por lo que es importante aumentar la conciencia sobre las alteraciones genéticas predictivas.

Es importante recordar que muchas de estas alteraciones que se pueden encontrar con el uso de estas plataformas ya han sido estudiadas a detalle, encontrando que algunas de ellas confieren diferente pronóstico a los pacientes, sin embargo, actualmente no se cuenta con información de cada una de ellas. El objetivo de este estudio es realizar una asociación retrospectiva entre los diferentes biomarcadores obtenidos con los resultados de la plataforma FoundationOne CDx y su supervivencia tomando en cuenta variables tanto clínicas como genómicas.

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un oncogén que está relacionado con la proliferación celular, migración, angiogénesis e inhibición de la apoptosis.<sup>32</sup> La mutación de EGFR se considera una alteración predictiva, ya que el uso de inhibidores de tirosina cinasa como erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib, se relacionan a mejor sobrevida de los pacientes en comparación con aquellos que únicamente utilizan tratamiento citotóxico.

La mayoría de las mutaciones de EGFR no se han relacionado con un pronóstico en los pacientes con cáncer de pulmón, únicamente su uso como alteraciones predictivas.<sup>33</sup> Sin embargo, cabe aclarar que la mayoría de los estudios únicamente se han enfocado en el análisis de las mutaciones más conocidas, como lo son la delección del exón 19 y la mutación del exón 21 (L858R), siendo que otras alteraciones en otros sitios como son en exón 18 o 20 no han sido esclarecidas.

Las mutaciones en exones 18 y 20 por lo general están relacionadas a resistencia con la terapia blanco-dirigida, como ejemplo esta la mutación de T790M. Existen variantes en dichos genes, polimorfismos, que podrían alterar las propiedades de las proteínas de EGFR. Algunos polimorfismos de EGFR ha sido estudiado en la carcinogénesis de otros tumores y ha demostrado estar relacionados con el pronóstico, un ejemplo es en cáncer de mama.<sup>34</sup> Los polimorfismos en el exón 20 como lo son G2607A; Q787Q; rs 10251977 que se sabe se presentan en el cáncer de pulmón, ha mostrado en algunos estudios estar relacionados a peor pronóstico, que los pacientes con EGFR wild type.<sup>35</sup>

La presencia de estas alteraciones como lo puede ser la alteración de Q787Q y las mutaciones comunes de sensibilidad, pueden estar alteradas de manera concomitante, reportando la alteración de Q787Q en pacientes con mutaciones de sensibilidad hasta en un 70.6%).<sup>36</sup>

Existe poca evidencia de la asociación del polimorfismo de Q787Q y las mutaciones de EGFR comunes, así como el impacto en el tratamiento dirigido de estos pacientes. Es importante reconocer que con los estudios de secuenciación masiva nos ayudan a encontrar la frecuencia y relación de otras alteraciones en los mismos receptores, como lo

puede ser EGFR, y que su presencia podría tener un impacto pronóstico en los pacientes o diferente predicción a la respuesta de tratamientos blanco dirigidos.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Actualmente se conocen muy pocos datos de la incidencia y la correlación pronóstica de las diferentes mutaciones que se pueden encontrar en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en nuestro país

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existirá una correlación pronóstica y de respuesta a tratamiento en alguna de las diferentes mutaciones que se pueden reportar por medio de la prueba Foundation One en pacientes de CPCNP?

### **5. JUSTIFICACIÓN.**

Cada vez existe más evidencia de que el uso de plataformas que realizan análisis de secuenciación de nueva generación nos puede brindar información pronóstica y de tratamiento.

### **6. OBJETIVO.**

Objetivo principal: Realizar una búsqueda retrospectiva de las diferentes mutaciones encontradas por medio del resultado de la prueba de Foundation One en pacientes con diagnóstico de CPCNP y realizar una correlación pronóstica.

Objetivos secundarios:

1. Determinar las características clínicas de acuerdo con las mutaciones encontradas.
2. Evaluar la supervivencia libre de progresión en pacientes con CPCNP de acuerdo con las mutaciones encontradas.

### **7. HIPÓTESIS.**

**Existe una correlación pronóstica entra alguna de las mutaciones encontradas por medio de la prueba de Foundation One en pacientes con CPCNP**

### **8. DISEÑO.**

Estudio descriptivo, transversal, no aleatorizado, abierto, observacional, retrospectivo.

### **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

**9.1. Población de estudio:** Revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de CPCNP

**9.2 Tamaño de muestra:** Al ser un estudio retrospectivo se incluirán a los pacientes que cuenten con resultado de prueba de Foundation One del 2015 al 2020

**9.3. Muestreo no probabilístico consecutivo**

#### 9.4. Criterios de Selección:

##### 9.4.1 Criterios de Inclusión:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado (etapa IIIB-IV).
2. Expedientes de pacientes con solicitud y resultado de prueba de Foundation One.
3. Expedientes con seguimiento interno

##### 9.4.2 Criterios de exclusión.

1. Expedientes de pacientes con otro diagnóstico que no sea cáncer pulmonar de células no pequeñas
2. Expedientes de pacientes sin resultado de prueba de Foundation One.
3. Expedientes sin seguimiento interno

##### 9.4.3 Criterios de eliminación.

Ninguno agregado a los criterios de exclusión

#### 9.5 Definición de variables

Independientes		
Variable	Definición	Escala de medición
Año de presentación	Año en que se estableció el diagnóstico de tumor primario	Numérica: 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2021, 2021
Edad	Número de años cumplidos al momento del diagnóstico	Intervalo: Años
CPCNP	Diagnóstico oncológico	Nominal: Si/No
Subtipo histológico	Tipo histológico del tumor primario	Nominal: Acinar, papilar, sólido, lepidico
Tabaquismo	Numero de cigarros/paquetes año fumado	Numérica: 1-100
PDL1	Expresión de PDL1 por el tumor	Porcentual: 0 a 100%
ACE	Nivel de antígeno carcinoembrionario al diagnóstico	Numérica: 1-100
Enfermedad metastásica en SNC	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
Enfermedad metastásica en pulmón contralateral	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
Enfermedad metastásica con Derrame pleural	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
Enfermedad metastásica en ganglios	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No

Enfermedad metastásica en hígado	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
Enfermedad metastásica en hueso	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
Enfermedad metastásica en suprarrenales	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
ECOG	Escala de funcionalidad	Numérica 0-2
Estatus de vida	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Vivo o muerto
Quimioterapia	Esquema de quimioterapia empleado	Nominal:
Fecha de QT	Antecedente consignado en el expediente	Numérico: día/mes/año
Número de ciclos de QT	Antecedente consignado en el expediente	Numérico: 1 a 100
Progresión a tratamiento	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No
Mutación	Antecedente consignado en el expediente	Nominal: Si/No

**Variables independientes y nominales: SI/NO:** Foundation One incluye pruebas para todas las clases de alteraciones en cada uno de los genes que se enumeran a continuación que se expresaran como variables nominales en caso de presencia o ausencia

CURRENT GENE LIST							
ABL1	BTK	CTNNB1	FGF23	IL7R	MLH1	PDGFRA	SMO
AKT1	CARD11	DAXX	FGF3	INHBA	MLL	PDGFRB	SOC31
AKT2	CBFB	DDR2	FGF4	IRF4	MLL2	PDK1	SOX10
AKT3	CBL	DNMT3A	FGF6	IRS2	MPL	PIK3CA	SOX2
ALK	CCND1	DOT1L	FGFR1	JAK1	MRE11A	PIK3CG	SPEN
APC	CCND2	EGFR	FGFR2	JAK2	MSH2	PIK3R1	SPOP
AR	CCND3	EMSY (C11orf30)	FGFR3	JAK3	MSH6	PIK3R2	SRC
ARAF	CCNE1	EP300	FGFR4	JUN	MTOR	PPP2R1A	STAG2
ARFRP1	CD79A	EPHA3	FLT1	KAT6A (MYST3)	MUTYH	PRDM1	STAT4
ARID1A	CD79B	EPHA5	FLT3	KDM5A	MYC	PRKAR1A	STK11
ARID2	CDC73	EPHB1	FLT4	KDM5C	MYCL1	PRKDC	SUFU
ASXL1	CDH1	ERBB2	FOXL2	KDM6A	MYCN	PTCH1	TET2
ATM	CDK12	ERBB3	GATA1	KDR	MYD88	PTEN	TGFBR2
ATR	CDK4	ERBB4	GATA2	KEAP1	NF1	PTPN11	TNFAIP3
ATRX	CDK6	ERG	GATA3	KIT	NF2	RAD50	TNFRSF14
AURKA	CDK8	ESR1	GID4 (C17orf59)	KLHL6	NFE2L2	RAD51	TOP1
AURKB	CDKN1B	EZH2	GNA11	KRAS	NFKBIA	RAF1	TP53
AXL	CDKN2A	FAM123B (WTX)	GNA13	LRP1B	NKX2-1	RARA	TSC1
BAP1	CDKN2B	FAM40C	GNAQ	MAP2K1	NOTCH1	RB1	TSC2
BARD1	CDKN2C	FANCA	GNA5	MAP2K2	NOTCH2	RET	TSHR
BCL2	CEBPA	FANCC	GPR124	MAP2K4	NPM1	RICTOR	VHL
BCL2L2	CHEK1	FANCD2	GRIN2A	MAP3K1	NRAS	RNF43	WISP3
BCL6	CHEK2	FANCE	GSK3B	MCL1	NTRK1	RPTOR	WT1
BCOR	CIC	FANGF	HGF	MDM2	NTRK2	RUNX1	XPO1
BCORL1	CREBBP	FANCG	HRAS	MDM4	NTRK3	SETD2	ZNF217
BLM	CRKL	FANCL	IDH1	MED12	NUP93	SF3B1	ZNF703
BRAF	ORL2	FBXW7	IDH2	MEF2B	PAK3	SMAD2	
BRCA1	CSF1R	FGF10	IGF1R	MEN1	PALB2	SMAD4	
BRCA2	CTCF	FGF14	IKBKE	MET	PAX5	SMARCA4	
BRIP1	CTNNA1	FGF19	IKZF1	MITF	PBRM1	SMARCB1	
SELECT REARRANGEMENTS							
ALK	BCR	BCL2	BRAF	EGFR	ETV1	ETV4	ETV5
ETV6	EWSR1	MLL	MYC	NTRK1	PDGFRA	RAF1	RARA
RET	ROS1	TPM3SS2					

## 9.6 Descripción de procedimientos.

Se realizará una búsqueda de resultados del uso de la plataforma Foundation One previamente obtenidos para el análisis de tejido de cáncer de pulmón dentro del archivo clínico del Centro Oncológico "Diana Laura Riojas de Colosio" registrados en el periodo de





Actividad: Supervisión, revisión bibliográfica, diseño de base de datos, revisión y análisis de datos.

Número de horas asignadas por semana: 6

#### 9.10.2 Recursos materiales

- Expediente electrónico y físico

#### 9.10.3 Recursos financieros

- No aplica

## 10. VALIDACIÓN DE DATOS.

Se llevó a cabo el cálculo de promedios, desviaciones estándar y varianzas para las variables cualitativas y cuantitativas como edad, duración de la respuesta, supervivencia global y libre de progresión. La asociación de datos entre las características clínico-patológicas y el estado de mutaciones se analizarán mediante la prueba de chi cuadrada, la prueba t de Student y la prueba de Mann-Whitney. La supervivencia libre de enfermedad y global se evaluará mediante la prueba de Kaplan Meier y log rank. Se aplicará un estudio multivariado de regresión logística para respuesta y de regresión de Cox para sobrevida con un nivel de significancia  $p < 0.05$

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

En ningún momento se publicarán datos personales de los pacientes, ya que se asignará un número consecutivo a los resultados de todas las pruebas de Foundation One recopiladas.

#### 11.1 Consentimiento informado

- No necesario dentro el protocolo, es un estudio retrospectivo que se basará en recopilación de datos de expediente clínico.

## 12. RESULTADOS

### Resultados de 2 cohortes:

#### Cohorte 1

##### **Análisis de frecuencias de mutaciones drivers y variantes de ALK**

En la primera cohorte, se analizaron un total de 97 pacientes con diagnóstico de CPCNP que contaran con reporte de Foundation One en expediente clínico en 2 instituciones de la Ciudad de México. De los expedientes revisados, el 61.9% eran mujeres, encontrándose el 67% por debajo de los 60 años. La mayoría nunca fumadores (55,7%) y sin exposición al humo de leña (78.4%). Solamente el 10.3% debutaron con enfermedad localmente avanzada, mientras que el 89.7% se encontraban en etapa avanzada. Poco más de la mitad (53,7%) eran tumores moderadamente diferenciados, mientras que el 43,9% eran de pobremente diferenciados. Las metástasis frecuentes incluyeron pulmón (35,1%), derrame pleural (17.5%), óseas (36,1%) y SNC (24,7%). Además, 38% de los casos presentaron niveles de ACE por arriba de 10. (Tabla 1)

Se detectaron mutaciones en EGFR en 23 (23,7%) de los pacientes. Dentro de las mutaciones más frecuentes, la mutación EGFR del exón 19 estaba presente en el 9.3% (39% de los pacientes con EGFR), L858R (exón 21) en 4,1% (17% de los pacientes con EGFR) y T790M (exón 20) en 2,1% (9% de los pacientes con EGFR). (Tabla 2 y 3)

Otras mutaciones más comunes fueron ALK (38.1%), TP53 (36,1%), KRAS (12,4%) y MET (6,2%) (Tabla 2). Adicionalmente, identificamos diferentes variantes de ALK, siendo la ALKV3a/b la más frecuente en el 17.5% (45.9% de las alteraciones de ALK), seguida de ALKV1 en el 13.4% (35.1% de las alteraciones de ALK). (Tabla 2 y 4)

La mediana de SLP para los pacientes que presentaron mutación de EGFR fue de 34,49 meses (13,86-55,13 meses), mientras que para ALK fue de 22,83 meses (8,18-37,482 meses) (Figura 1A y 1B)

Es importante mencionar que en general se realizó un análisis general de supervivencia global en los pacientes que presentaron mutaciones drivers y los que no presentaron, destacando una mediana de 22,83 vs 7,3 meses. (Figura 2) Así mismo, como esperado, los pacientes que presentaron mejor estado funcional representado con un ECOG menor a 2 fue de 17.47 vs 4.9 meses (Figura 3)

## **Cohorte 2**

### **Prevalencia de la mutación EGFR Q787Q en pacientes mexicanos con CPCNP**

En la segunda cohorte, se analizaron un total de 168 pacientes, de los cuales el 70,8% eran mujeres, con una mediana de edad de 65 años (rango 26-88). La mayoría de los pacientes fueron no fumadores (67,3%). Todos los pacientes presentaron enfermedad localmente avanzada (19,6%) o avanzada (80,4%). Casi la mitad (45,9%) presentaron tumores de bajo grado, mientras que 42,2% eran de grado moderado. Las metástasis frecuentes incluyeron pulmón (28,6%), óseas y derrame pleural (27%). Además, 54,8% de los casos presentaron niveles altos de antígeno carcinoembrionario.

Se detectaron mutaciones en EGFR en 85 (50,6%) de los pacientes, la mutación EGFR Q787Q estaba presente en 38 (22,6%) después de la delección del exón 19 del EGFR (14,9%), L858R (exón 21) (10,7%) y T790M (exón 20) (0,6%). Otras mutaciones más comunes fueron TP53 (57,1%), KRAS (17,3%) y MET (11,9%) (Tabla 1). Adicionalmente, identificamos que Q787Q fue concomitante con TP53 (33.3% (+) vs. 8.3% (-) p0.001) y PDGFRA (51.9 (+) vs. 17.0 (-) p0.001). La co-ocurrencia entre Q787Q y mutación EGFR estaban presentes en 5 (27,8%) con L858R y 4 (16%) con delecciones del exón 19, sin embargo, no encontramos una relación entre estas alteraciones.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 17,7 meses (10,7-24,7 meses). La mediana de SLP fue de 10,7 (5,1-16,3 meses). Los factores asociados con una mejor supervivencia libre de progresión fueron: fumador activo (21,6 vs. 8,1 y 19,7; p=0,033), ECOG PS (0-1 vs. 2+; 15,7 vs. 4,0; p=0,001), estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico (IIIB vs. IV; 17,9 vs. 7,72; p=0,006), metástasis óseas (ausente vs presente; 11,5 vs 6,3; p=0,006) y estado EGFR Q787Q (tipo salvaje vs variante; 14.6 vs 6.3; p=0.006).

El análisis multivariable mostró tres factores independientes relacionados con peor pronóstico, ECOG PS (HR 2,4, 95%CI 1,1- 4,9; p=0,015), metástasis del SNC (HR 2,7, 95% IC 1,2 - 6,0; p=0,010) y EGFR Q787Q (HR 2,6, 95%CI 1,2-5,4, p=0,009). El factor asociado

a la SG fue ECOG-PS (22,1 vs. 6,2, p0,001). No se encontraron otras diferencias en la SG (tabla 3 y figura 1B).

Se realizó un análisis de supervivencia solo en pacientes con mutaciones EGFR. Los pacientes con EGFR Q787Q tuvieron peor supervivencia (6,7 vs. 12,9, p=0,008) en comparación con aquellos con cualquier mutación del conductor. Según el tratamiento, los pacientes con Q787Q recibieron quimioterapia a base de platino en 82,7% de los pacientes y 17,3% recibieron TKI u otra terapia.

## 15. DISCUSIÓN

Las pruebas moleculares se han convertido en un componente obligatorio del tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Actualmente, la detección de mutaciones EGFR, BRAF y MET, así como el análisis de translocaciones ALK, ROS1, RET y NTRK ya se han incorporado en los estándares de diagnóstico NSCLC.

La secuenciación de nueva generación (NGS) permite analizar un alto número de nucleótidos en corto tiempo. Aunque el uso de esta tecnología ha sido ampliamente implementada en diferentes escenarios, no hay recomendaciones sólidas sobre su uso en la práctica oncológica. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) propone tres niveles de recomendaciones para el uso de NGS, recomendando su uso rutinario en muestras tumorales en cáncer de pulmón avanzado no escamoso de células no pequeñas (NSCLC) <sup>37</sup>. De acuerdo con una reciente publicación asiática que analizó la utilidad de incorporar secuenciación de próxima generación, junto con un análisis de rentabilidad, sus resultados apoyan la implementación de NGS diagnósticos para facilitar abordajes terapéuticos de precisión en NSCLC no escamoso. <sup>38</sup>

En nuestra cohorte uno se analizaron 97 pacientes de nuestra institución que contaban con el estudio de secuenciación masiva. Uno de los objetivos era ver las características de la población en las cuales se solicitaba este tipo de estudios. En nuestros resultados cabe mencionar que a diferencia de una población no seleccionada en la que el historial de tabaquismo es mayor, ya que es el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de cáncer a nivel mundial, en nuestros resultados fue menor el número de pacientes con tabaquismo positivo, únicamente se presento en 43.3%, también cabe mencionar que únicamente el 10.3% se presentaba con enfermedad limitada.

En los reportes de los pacientes con cáncer de pulmón en general, el tabaquismo se presenta hasta en un 90% <sup>39</sup>, sin embargo esta referencia se encontró debido a que la población sobre la que se solicitan los estudios de un perfil mutacional, se busca con características específicas, siendo en pacientes con histologías de adenocarcinoma, además de que algunos de los estudios solicitados eran seleccionados en pacientes con perfil básico negativo para EGFR, ALK, RO1 pero que tuvieran características clínicas compatibles con alta probabilidad de contener alguna mutación de sensibilidad, como los son: el historial negativo de tabaquismo, se pacientes jóvenes y de sexo mujer.

La presentación muestra que la mayoría de los pacientes que se solicitan los estudios de secuenciación masiva son en estadios metastásicos, ya que en ellos esta la mayoría de indicaciones para dar terapia dirigida, sin embargo, cabe resaltar que en un 10.3% de nuestra población estudiada se realizó en estadios tempranos, cifra que se encuentra mas

elevada de lo que se reporta en la literatura para la presentación de estadios tempranos en México que se encuentra entre un 1 y 2%.<sup>40</sup>

Esto se refleja en que actualmente por guías ya se recomienda realizar este tipo de pruebas moleculares en todos los pacientes con adenocarcinoma independiente del estadio clínico de presentación, y actualmente ya se encuentra algunas terapias blanco aprobadas para su uso como tratamiento adyuvante, un ejemplo es el uso de osimertinib en paciente resecaados.

El antígeno carcinoembrionario es un marcador que se encuentra elevado en relación con la enfermedad avanzada, siendo que en nuestra población estudiada se presentaba >10mg/ml en un 38% y a su vez la afección de metástasis en sistema nervioso central se encuentra relacionado a una elevación del mismo, siendo consistente con lo reportado en la literatura.<sup>41</sup>

Uno de los objetivos del estudio era analizar la frecuencia de las mutaciones driver en la población descrita. EGFR y ALK, son dos de las mutaciones principales por su implicación en la terapéutica actual, ya que cuentan con medicamentos blanco altamente efectivos. En nuestros resultados, estas se presentaban en el 23.7% y el 38.1% respectivamente, resultado que no concuerda con lo reportado en la literatura a nivel mundial, ya que la prevalencia de estas mutaciones se reporta en 19% para EGFR y únicamente 3% para el re-arreglo de ALK<sup>42</sup>.

Incluso a pesar de que los reportes de la incidencia de estas mutaciones en México son mayores que a nivel mundial, reportando 36.7% para EGFR y ALK en 6%<sup>43</sup>, estas cifras se distancian mucho con lo reportado en el estudio. Esto se puede explicar por que en nuestras instituciones el acceso a las plataformas de secuenciación masiva se encuentra limitadas por sus altos costos, por lo que en ocasiones se realiza una selección de los pacientes por sus características clínicas y su histología aumentando las probabilidades de que dichos pacientes cuenten con alteraciones que sean susceptibles de terapia dirigida.

Es importante destacar como la presencia de alguna de estas mutaciones drivers representa mejor supervivencia libre de progresión versus los pacientes que no la tienen. Tal como lo demuestra la presencia de mutación EGFR y ALK.

La frecuencia del reordenamiento de ALK en la población latinoamericana no se ha determinado con exactitud. De acuerdo a algunas investigaciones locales, se estima que en México esta pueda ser hasta del 9%.<sup>44</sup>

Ni FISH ni la inmunohistoquímica (IHC), siendo las técnicas más comunes para el análisis ALK y ROS1, son capaces de identificar las variantes de la translocación. Hay una diversidad de reordenamientos de ALK y ROS1, que involucran diferentes socios genéticos y una multitud de puntos de ruptura. Al menos algunos datos sugieren que ciertas variantes de translocación pueden tener propiedades bioquímicas particulares y diferir entre sí con respecto a los mecanismos de adquisición de resistencia a los TKI.<sup>45</sup>

Con la creciente adopción de la secuenciación de próxima generación (NGS), ahora sabemos que hay más de 90 genes de fusión identificados en ALK, siendo EML4-ALK la más representativa, hasta en el 85% de las variantes.<sup>46</sup> Actualmente, ocho variantes EML4-ALK son generalmente reconocidas con un número (1, 2, 3a/b, 4, 5a/b, 5, 7, 8) siendo las variantes EML4-ALK 1 y 3 las más representativas hasta en el 75-80 % de las

variantes totales.<sup>47</sup> Lo que hace correlación con las frecuencias obtenidas en nuestro estudio.

En muchos países de América Latina todavía no se realizan rutinariamente pruebas moleculares de mutaciones en EGFR, por lo que los datos genómicos son limitados. En los resultados de una segunda cohorte en donde el objetivo era determinar la prevalencia del polimorfismo Q787Q de EGFR, se analizaron un total de 168 pacientes, que dentro de sus características clínicas era de esperar que se encontrara una población mayormente no fumadora (67%.3) y con enfermedad localmente avanzada o metastásica en su mayoría. Los reportes en la bibliografía sobre dicho polimorfismo varían ampliamente, siendo que en nuestra población de un total de 85 pacientes con mutaciones de EGFR se presentaba en 38 pacientes que era el 22.6%, además de que se documentó que las mutaciones de sensibilidad pueden presentarse de manera concomitante con este polimorfismo, reportando que en paciente con la mutación en el exón 19 se presentaba en un 14.9% y con mutación de L858R en un 10.7%, otros estudios publicados han reportado que en pacientes con alguna mutación de sensibilidad a TKI la co-ocurrencia de esta mutación se puede presentar hasta en un 70%.<sup>36</sup>

En otro estudio publicado por Koh, et al. 2016 realizado en población coreana, se reportó una frecuencia menor, con una prevalencia del 24% de los pacientes. Este resultado concuerda más con lo encontrado en nuestra población estudiada, pudiendo explicarse estas diferencias por un aspecto racial, probablemente encontrándose mayor frecuencia en pacientes caucásicos que en pacientes orientales y latinoamericanos.

No obstante, independiente de la variación de presentación, estos resultados nos muestran que la presencia de este polimorfismo es frecuente en la población de pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Su impacto en cuanto al pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón tampoco se encuentra bien esclarecido.

En nuestros resultados la presencia del polimorfismo resultó en un peor pronóstico para los pacientes. Para la supervivencia libre de progresión se reportó que aquellos con alteración en Q787Q tenían una mediana de 6.3 meses vs 14.6 meses para aquellos sin esta variante.

A su vez la presencia de Q787Q se relacionó a un peor pronóstico en los análisis multivariados ((HR 2,6, 95%CI 1,2-5,4, p=0,009)) y peor supervivencia analizando únicamente a los pacientes con mutaciones de EGFR (6.7meses vs 12.9 meses para los que tenían alteración en Q787Q vs los que no la tenía) siendo estadísticamente significativo.

Dentro de la literatura se encuentran resultados variados, como por ejemplo en un estudio realizado por Jonas Leichsenring, et al. En donde se analizó una población de 102 pacientes con mutaciones de EGFR y tratados con terapia blanco en su mayoría, no se encontró un impacto en la supervivencia de estos pacientes o en las tasas de respuesta al comparar los pacientes que presentaban esta alteración contra los que no la tenían.<sup>36</sup>

Estos resultados son discordantes con lo publicado por Koh, et al. En donde al analizar una población con cáncer de pulmón, la presencia de Q787Q impactaba de manera negativa sobre el pronóstico de los pacientes (p=0.01).<sup>48</sup>

Esto explica que se requieren estudios adicionales para dilucidar el mecanismo molecular Q787Q en la patogénesis del cáncer de pulmón, la respuesta de los tumores mutantes

EGFR a tratamientos selectivos, su impacto en la resistencia a TKI y el desarrollo de terapias mejor personalizadas.

### 13. CONCLUSIONES

NGS parece ser capaz de ser una herramienta altamente efectiva dentro del diagnóstico y tratamiento oncológico, sin embargo, esta tecnología necesitaría ser menos costosa y fácil de usar para reemplazar las plataformas de diagnóstico existentes.

Es importante conocer las variantes de fusión de ALK para así mismo, saber el pronóstico y tipo de respuesta a tratamiento.

Existe una alta prevalencia de la variante Q787Q de EGFR en pacientes mexicanos, no correlacionada con la presencia de mutaciones del exón 19/21 pero podría representar un factor de mal pronóstico en NSCLC, sin embargo, se requieren de estudios con mayor cantidad de pacientes para tener una conclusión más robusta.

### 14. BIBLIOGRAFÍA.

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87-108. doi:10.3322/caac.21262
2. Arrieta O, Lazcano E. Cáncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3):217-218. doi:10.21149/10660
3. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health.* 1987;77(4):425-431. doi:10.2105/AJPH.77.4.425
4. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *Br Med J.* 2004;328(7431):72-76. doi:10.1136/bmj.37936.585382.44
5. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - A different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):778-790. doi:10.1038/nrc2190
6. Robra B-P. Harms and Benefits of Cancer Screening. *Recent Results Cancer Res.* 2021;218:85-104. doi:10.1007/978-3-030-63749-1\_7
7. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(10):962-970. doi:10.1001/jama.2021.1117
8. (No Title). Accessed June 22, 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf17/P170019a.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf)
9. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016;387(10026):1415-1426. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0
10. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(19):1998-2006. doi:10.1001/jama.2014.3741
11. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase

- Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagnostics*. 2018;20(2):129-159. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.11.004
12. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular Testing for Selection of Patients With Lung Cancer for Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Guideline. *J Clin Oncol*. 2014;13:3673-3679. doi:10.1200/JCO.2014.57.3055
  13. Guidelines Detail. Accessed June 21, 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
  14. Kawaguchi T, Koh Y, Ando M, et al. Prospective analysis of oncogenic driver mutations and environmental factors: Japan molecular epidemiology for lung cancer study. *J Clin Oncol*. 2016;34(19):2247-2257. doi:10.1200/JCO.2015.64.2322
  15. Shi Y, Au JSK, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9(2):154-162. doi:10.1097/JTO.0000000000000033
  16. Arrieta O, Guzmán-de Alba E, Felipe Alba-López L, et al. *Consenso Nacional de Diagnóstico y Tratamiento Del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas ARTÍCULO ORIGINAL*.
  17. Singh A, Chen H. Optimal Care for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Review on the Role and Utility of ALK Inhibitors. Published online 2020. doi:10.2147/CMAR.S260274
  18. Bergethon K, Shaw AT, Ou SHI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):863-870. doi:10.1200/JCO.2011.35.6345
  19. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(9):1040-1091. doi:10.1200/JCO.20.03570
  20. Kubo T, Yamamoto H, Lockwood WW, et al. MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer*. 2009;124(8):1778-1784. doi:10.1002/ijc.24150
  21. Wolf J, Seto T, Han J-Y, et al. Capmatinib in MET Exon 14–Mutated or MET - Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2020;383(10):944-957. doi:10.1056/nejmoa2002787
  22. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations . *N Engl J Med*. 2020;383(10):931-943. doi:10.1056/nejmoa2004407
  23. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18(3):378-381. doi:10.1038/nm.2658
  24. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . *N Engl J Med*. 2020;383(9):813-824. doi:10.1056/nejmoa2005653
  25. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2046-2051. doi:10.1200/JCO.2010.33.1280
  26. O'Byrne KJ, Gatzemeier U, Bondarenko I, et al. Molecular biomarkers in non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):795-805. doi:10.1016/S1470-2045(11)70189-9

27. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: A systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92(1):131-139. doi:10.1038/sj.bjc.6602258
28. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer - UpToDate. Accessed June 21, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=advanced lung cancer &topicRef=4607&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer?search=advanced%20lung%20cancer&topicRef=4607&source=see_link)
29. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? doi:10.1136/archdischild-2013-304340
30. Takeda M, Takahama T, Sakai K, et al. Clinical Application of the FoundationOne CDx Assay to Therapeutic Decision-Making for Patients with Advanced Solid Tumors. Published online 2020. doi:10.1002/onco.13639
31. FoundationOne CDx | Foundation Medicine. Accessed June 22, 2021. <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx>
32. H S, L L, T T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(5):339-346. doi:10.1093/JNCI/DJI055
33. N K, S T, K I, et al. Non-BAC component but not epidermal growth factor receptor gene mutation is associated with poor outcomes in small adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol*. 2008;3(7):704-710. doi:10.1097/JTO.0B013E31817C6080
34. MS L, LC G, DN P, et al. Epidermal growth factor receptor gene polymorphisms are associated with prognostic features of breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-190
35. Sasaki H, Endo K, Takada M, et al. EGFR Polymorphism of the Kinase Domain in Japanese Lung Cancer. *J Surg Res*. 2008;148(2):260-263. doi:10.1016/J.JSS.2007.09.001
36. J L, AL V, N M, et al. Synonymous EGFR variant p.Q787Q is neither prognostic nor predictive in patients with lung adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;56(3):214-220. doi:10.1002/GCC.22427
37. F M, J R, J M, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/J.ANNONC.2020.07.014
38. AC T, GGY L, GS T, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*. 2020;139:207-215. doi:10.1016/J.LUNGCAN.2019.11.022
39. AJ A, JM S. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):21S-49S. doi:10.1378/CHEST.123.1\_SUPPL.21S
40. O A, AD C-P, C Z, et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol*. 2012;7(8):1228-1234. doi:10.1097/JTO.0B013E3182582A93
41. O A, D S-P, R K, et al. Brain metastasis development and poor survival associated with carcinoembryonic antigen (CEA) level in advanced non-small cell lung cancer: a prospective analysis. *BMC Cancer*. 2009;9. doi:10.1186/1471-2407-9-119
42. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217. doi:10.5306/WJCO.V12.I4.217
43. N H-P, G S-C, C A-V, et al. Mutational profile by targeted next generation



- sequencing of non-small cell lung cancer in the Mexican population. *Salud Publica Mex.* 2019;61(3):308-317. doi:10.21149/10113
44. G C-R, A A-S, M S-G, et al. Diagnosis of EML4-ALK Translocation With FISH, Immunohistochemistry, and Real-time Polymerase Chain Reaction in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2017;40(6):631-638. doi:10.1097/COC.0000000000000213
  45. EN I, AG I, EV L. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;157. doi:10.1016/J.CRITREVONC.2020.103194
  46. Ou S-HI, Zhu VW, Nagasaka M. Catalog of 5' Fusion Partners in ALK-positive NSCLC Circa 2020. *JTO Clin Res Reports.* 2020;1(1):100015. doi:10.1016/J.JTOCRR.2020.100015
  47. SS Z, M N, VW Z, SI O. Going beneath the tip of the iceberg. Identifying and understanding EML4-ALK variants and TP53 mutations to optimize treatment of ALK fusion positive (ALK+) NSCLC. *Lung Cancer.* 2021;158:126-136. doi:10.1016/J.LUNGCAN.2021.06.012
  48. YW K, HJ K, HY K, et al. Q787Q EGFR Polymorphism as a Prognostic Factor for Lung Squamous Cell Carcinoma. *Oncology.* 2016;90(5):289-298. doi:10.1159/000444495

## 15. FIGURAS Y TABLAS

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

Característica	Categoría	No (%)
Sexo	Mujer	60 (61.9)
	Hombre	37 (38.1)
Edad	< 60 years	65 (67.0)
	≥ 60 years	32 (33.0)
Tabaquismo	No fumador	58 (59.8)
	Ex Fumador	26.8 (26.8)
Exposición a humo de leña	Fumador	13 (13.4)
	No Expuesto	76 (78.4)
ECOG PS	Expuesto	21 (21.6)
	Menor de 2	81 (83.5)
Estadio clínico	2+	16 (16.5)
	II-III	10 (10.3)
Subtipo histológico	IV	87 (89.7)
	Lepídico	10 (16.4)
	Acinar	17 (27.9)
	Papilar	9 (14.8)
	Micropapilar	2 (3.3)
Grado histológico	Sólido	23 (37.7)
	Alto	2 (2.1)
	Moderado	44 (53.7)
	Bajo	36 (43.9)
Metastasis contralateral	Ausente	63 (64.9)
	Presente	34 (35.1)
Metástasis óseas	Ausente	62 (63.9)
	Presente	35 (36.1)
Derrame pleural	Ausente	80 (82.5)
	Presente	17 (17.5)
Metástasis SNC	Ausente	73 (75.3)
	Presente	24 (24.7)
Metástasis hepáticas	Ausente	83 (85.6)
	Presente	14 (14.4)
Metástasis suprarrenal	Ausente	85 (87.6)
	Presente	12 (12.4)
ACE	<10 ng/ml	44 (62.0)
	≥10 ng/ml	27 (38.0)
TMB	<10 copias	63 (88.7)
	≥10 copias	8 (11.3)
PDL	Menor 1%	28 (45.2)

Mayor 1%	34 (54.8)
----------	-----------

**Tabla 2.** Frecuencias de mutaciones

Característica	Categoría	No (%)
EGFR	Wild Type	74 (76.3)
	Mutado	23 (23.7)
ALK	Wild Type	60 (61.9)
	Mutado	37 (38.1)
ROS 1	Wild Type	92 (94.8)
	Mutado	5 (5.2)
RET	Wild Type	89 (91.8)
	Mutado	8 (8.2)
MET	Wild Type	91 (93.8)
	Mutado	6 (6.2)
KRAS	Wild Type	85 (87.6)
	Mutado	12 (12.4)
P53	Wild Type	62 (63.9)
	Mutado	35 (36.1)

**Tabla 3.** Tipos de mutaciones EGFR

Característica	Categoría	No (%)
Exon 19	Wild Type	88 (90.7)
	Mutado	9 (9.3)
L858R	Wild Type	93 (95.9)
	Mutado	4 (4.1)
T790M	Wild Type	95 (97.9)
	Mutado	2 (2.1)

**Tabla 4.** Tipos de mutaciones ALK

Característica	No (%)
ALKV1	13 (13.4)
ALKV2	1 (1.0)
ALKV3a/b	17 (17.5)
K1079T	1 (1.0)
P157S	1 (1.0)
R1209Q	1 (1.0)
INTRON 19	1 (1.0)

**Table 5.** Características generales de la población y de acuerdo a la presencia de la variante Q787Q

Carácterística	Categoría	Población total %(n) (N=168)	EGFR Q787 (-) %(n) (N=130)	EGFR Q787 (+) %(n) (N=38)	p-Value
Género	Mujeres	70.8 (119)	78.2 (93)	21.8 (26)	0.710
	Hombres	29.2 (49)	75.5 (37)	24.5 (12)	
Edad	Mediana	65 (26-88)	64.0 (26-81)	67.5 (27-88)	0.449
	< 60 años	38.1 (64)	82.8 (53)	17.2 (11)	0.187
	≥ 60 años	61.9 (104)	74.0 (77)	26.0 (27)	
Tabaquismo	No fumador	67.3 (113)	79.6 (90)	20.4 (23)	0.378
	Ex fumador	23.2 (39)	69.2 (27)	30.8 (12)	
	Fumador activo	9.5 (16)	81.3 (13)	18.8 (3)	
Exposición a humo de leña	Ausente	60.7 (102)	78.4 (80)	21.6 (22)	0.686
	Presente	39.3 (66)	75.8 (50)	24.2 (16)	
ECOG	0-1	75.3 (122)	81.1 (99)	18.9 (23)	<b>0.016</b>
	2+	24.7 (40)	62.5 (25)	37.5 (15)	
Estadio clínico	IIIB	19.6 (33)	78.8 (26)	21.2 (7)	0.829
	IV	80.4 (135)	77.0 (104)	23.0 (31)	
Grado histológico	Alto	11.9 (16)	87.5 (14)	12.5 (2)	0.529
	Moderado	42.2 (57)	86.0 (49)	14.0 (8)	
	Bajo	45.9 (62)	79.0 (49)	21.0 (13)	
Metástasis pulmonares	Ausente	71.4 (120)	77.5 (93)	22.5 (27)	0.953
	Presente	28.6 (48)	77.1 (37)	22.9 (11)	
Metástasis óseas	Ausente	72.0 (121)	79.3 (96)	20.7 (25)	0.330
	Presente	28.0 (47)	72.3 (34)	27.7 (13)	
Derrame pleural	Ausente	72.0 (121)	81.8 (99)	18.2 (22)	<b>0.027</b>
	Presente	28.0 (47)	66.0 (33)	34.0 (16)	
Metástasis en SNC	Ausente	83.9 (141)	75.9 (107)	24.1 (34)	0.290
	Presente	16.1 (27)	85.2 (23)	14.8 (4)	
Metástasis hepáticas	Ausente	89.9 (151)	75.5 (114)	24.5 (37)	0.082
	Presente	10.1 (17)	94.1 (16)	5.9 (1)	
Metástasis adrenales	Ausente	92.3 (155)	76.8 (119)	23.2 (36)	0.516
	Presente	7.7 (13)	84.6 (11)	15.4 (2)	
Antígeno carcinoembrionario	<10 ng/ml	45.2 (52)	88.5 (46)	11.5 (6)	0.663
	≥10 ng/ml	54.8 (63)	85.7 (54)	14.3 (9)	
TP53	Wild type	42.9 (72)	91.7 (66)	8.3 (6)	<b>&lt;0.001</b>
	Mutado	57.1 (96)	66.7 (64)	33.3 (32)	
MET	Wild Type	88.1 (148)	79.1 (117)	20.9 (31)	0.159
	Mutado	11.9 (20)	65.0 (13)	35.0 (7)	
PDGFRA	Wild Type	83.9 (141)	83.0 (117)	17.0 (24)	<b>&lt;0.001</b>
	Mutado	16.1 (27)	48.1 (13)	51.9 (14)	
KRAS	Wild Type	82.7 (139)	76.3 (106)	23.7 (33)	0.447
	Mutado	17.3 (29)	82.8 (24)	17.2 (5)	
HER2	Wild Type	85.7 (144)	79.2 (114)	20.8 (30)	

	Mutado	14.3 (24)	66.7 (16)	33.3 (8)	0.175
HNF1A	Wild Type	91.1 (153)	75.2 (115)	24.8 (38)	
	Mutado	8.9 (15)	100 (15)	0.0 (0.0)	<b>0.028</b>
APC	Wild Type	90.5 (152)	77.6 (118)	22.4 (34)	
	Mutado	9.5 (16)	75.0 (12)	25.0 (4)	0.811
EGFR	Wild Type	49.4 (83)	100 (83)	0.0 (0.0)	
	Mutado	50.6 (85)	55.3 (47)	44.7 (38)	<b>&lt;0.001</b>
EGFR Q787Q	Wild Type	77.4 (130)			
	Mutado	22.6 (38)			

---

Figura 1. Supervivencia libre de progresión de acuerdo a la mutación de EGFR

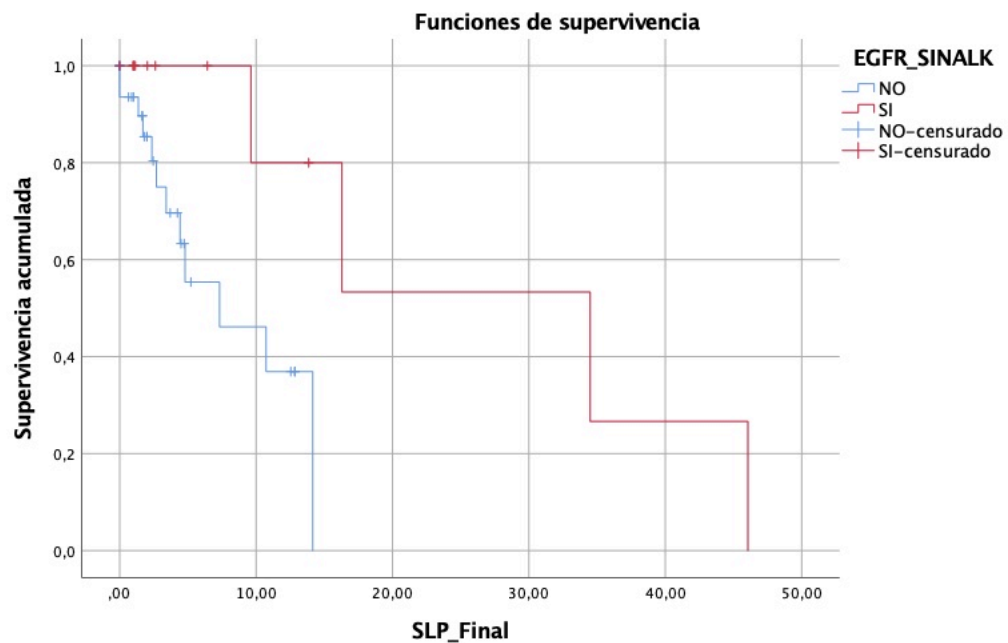


Figura 2. Supervivencia libre de progresión de acuerdo al reordenamiento de ALK

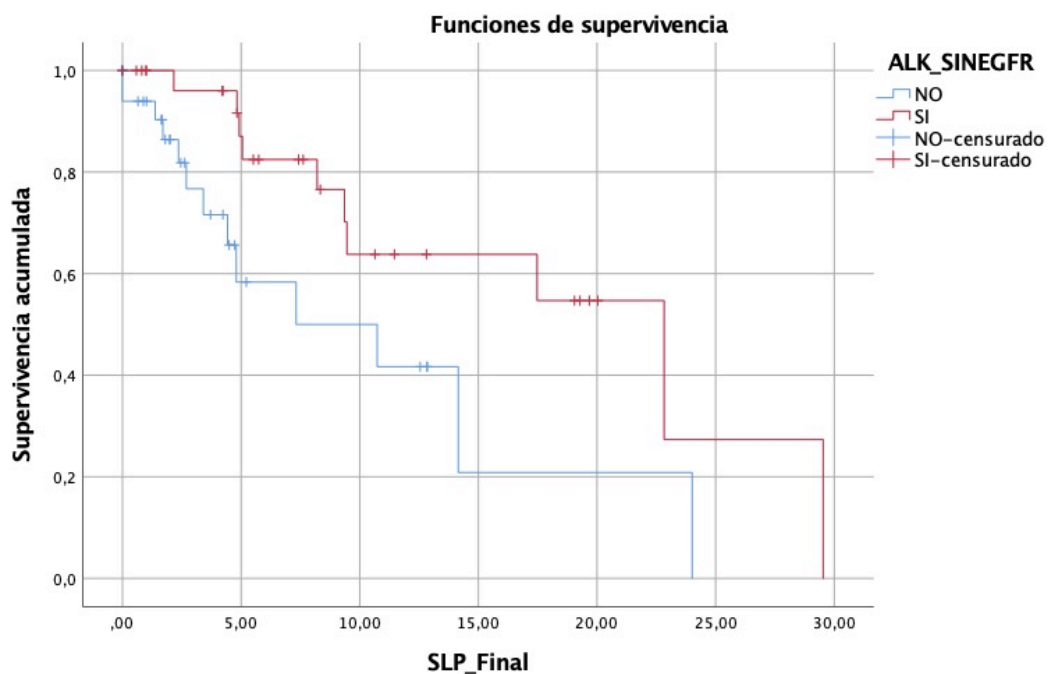


Figura 3. Supervivencia libre de progresión de acuerdo a presencia de mutaciones drivers.

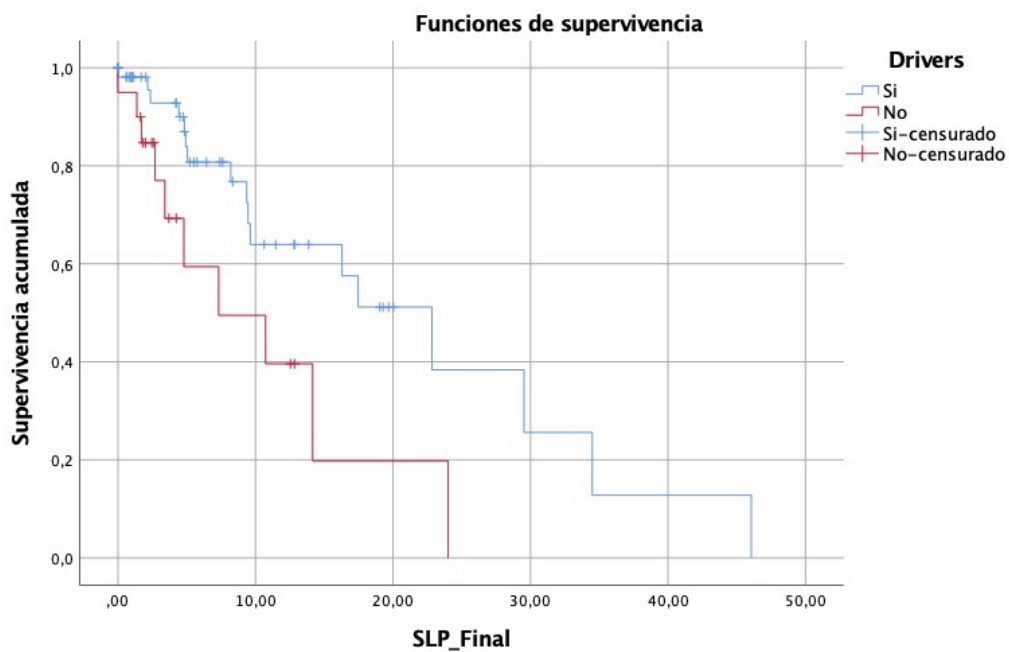
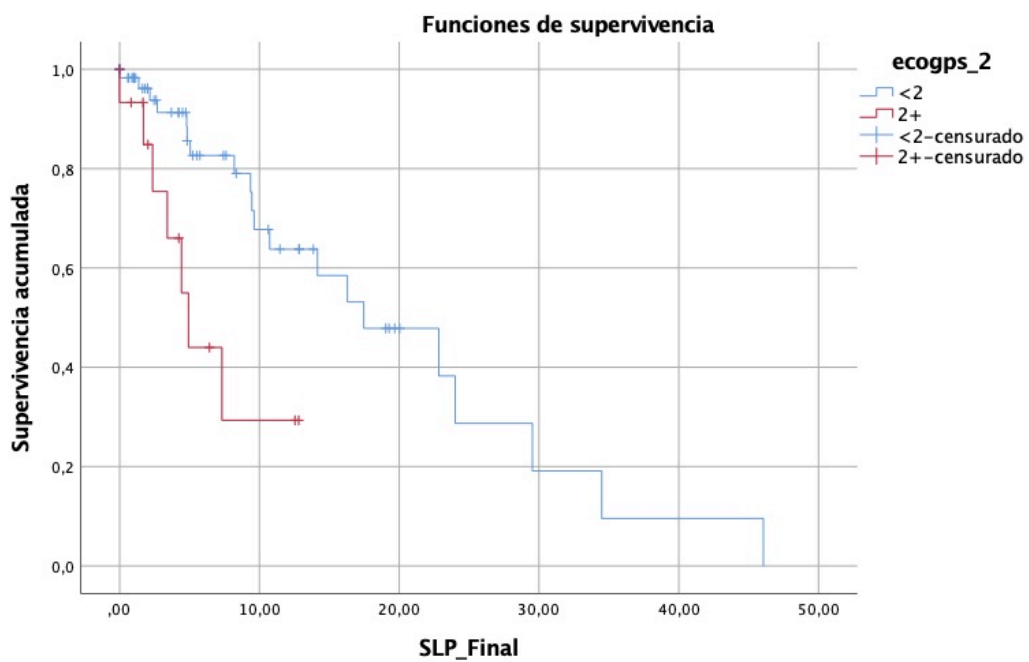
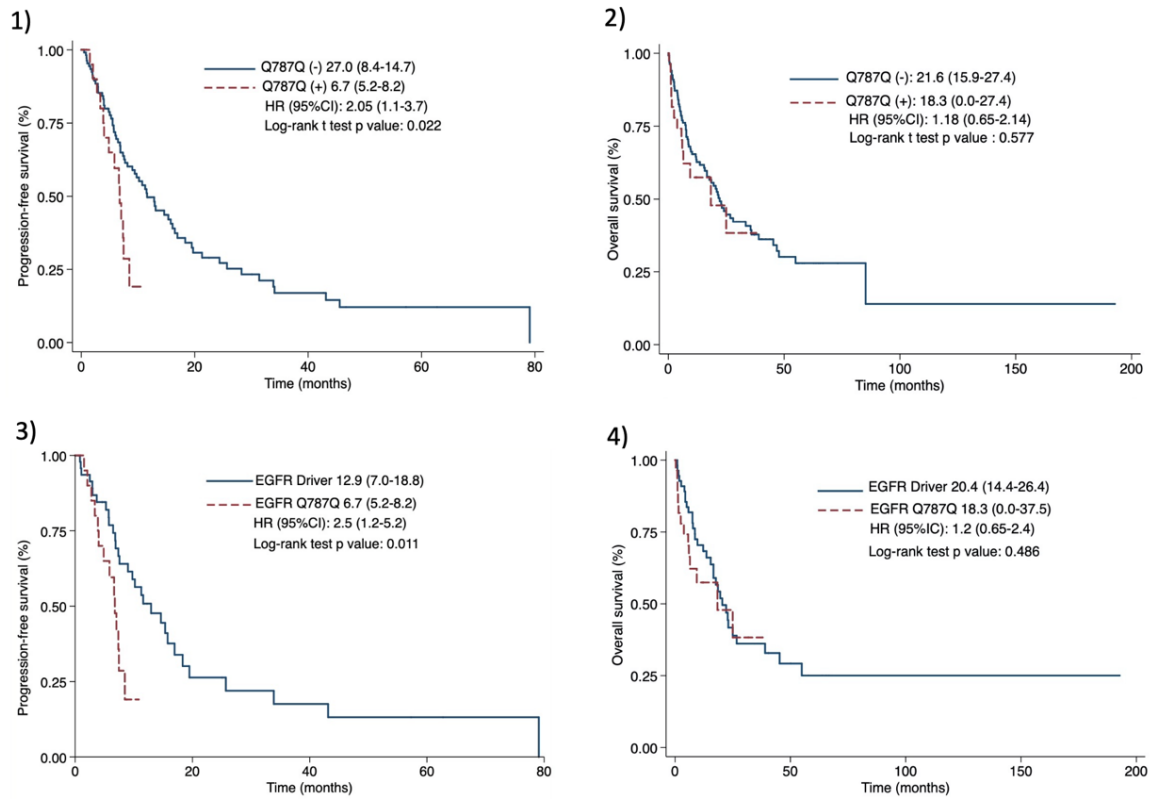
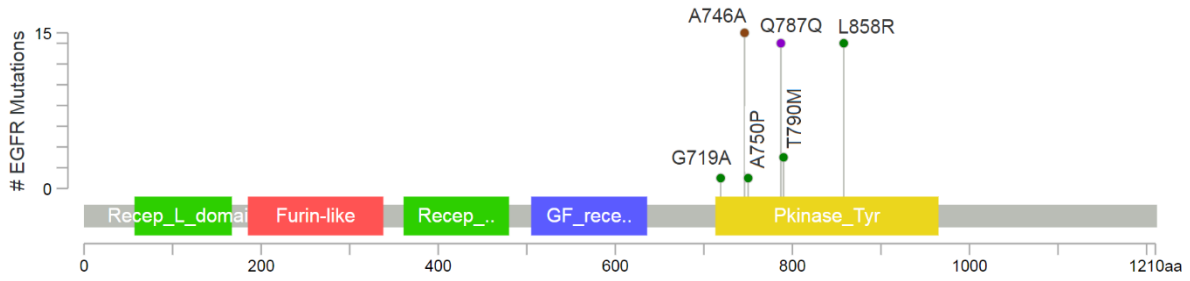


Figura 3. Supervivencia libre de progresión de acuerdo a estado funcional.





**Figure 1.** (A) Frecuencia de mutaciones somáticas en el dominio de la tirosina cinasa de EGFR. (B) (1 y 2) Curva de Kaplan Meier para SSP y SG para pacientes Q787Q positivos y negativos. (3 y 4) supervivencia del paciente con EGFR con mutación en el conductor frente a los pacientes con EGFR Q787Q mutante.