



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

CENTRO MÉDICO ABC

**IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA
SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS
NO PEQUEÑAS METASTÁSICO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DRA. DIANA BONILLA MOLINA**

**TUTOR DE TESIS
DR. JOSÉ FABÍAN MARTÍNEZ HERRERA**

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

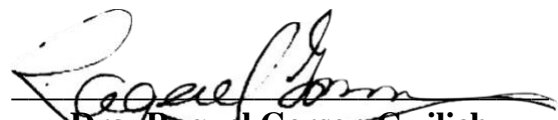
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS
IMPACTO EN LA SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA SECUENCIACIÓN DE NUEVA
GENERACIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO
PEQUEÑAS METASTÁSICO



Dr. José Fabián Martínez Herrera
Asesor de tesis
Coordinador clínico – Oncología Médica
Centro Médico ABC



Dra. Raquel Gerson Cwilich
Titular del curso de especialización de Oncología Médica
Centro Médico ABC



Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña
Jefe de la división de Enseñanza Médica e Investigación
Centro Médico ABC

A mi madre, por siempre estar y sin
la que nada sería posible

Agradecimientos

A mi familia, por su apoyo incondicional y siempre alentarme a perseguir mis sueños, brindándome la confianza para siempre seguir mi corazón.

A mi mentor, el Dr. Jerónimo Rodríguez Cid, por ser el punto de referencia en mi vida profesional y guiarme con sus consejos y ejemplo para poder marcar una diferencia.

A mis profesores, no solo de especialización si no de vida, la Dra. Raquel Gerson Cwilich y el Dr. Alberto Villalobos Prieto, por siempre apoyarnos, escucharnos y orientarnos.

A los médicos oncólogos del Centro Médico ABC, por involucrarse en mi formación a lo largo de estos tres años, cada uno de ustedes son fundamentales

Mi agradecimiento al Centro Médico ABC, la institución que me dio las herramientas para formarme como oncóloga, dándome el ejemplo de integrar la labor humanitaria, investigación y enseñanza en mi ámbito profesional.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. MARCO REFERENCIAL	7
2.1 Epidemiología	7
2.2 Factores de riesgo	8
2.3 Clasificación	8
2.3.1 Adenocarcinoma	8
2.3.2 Carcinoma de células escamosas	9
2.3.3 Carcinoma de células grandes	9
2.4 Biomarcadores	9
2.5 Subtipos moleculares	9
2.5.1 Subtipos moleculares: Estados Unidos y Asia	10
2.5.2 Subtipos moleculares: México	10
2.6 Secuenciación de nueva generación (NGS)	11
2.7 NGS y supervivencia global	11
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4. JUSTIFICACIÓN.....	13
5. OBJETIVOS	14
5.1 Objetivo primario	14
5.2 Objetivos secundarios	14
6. HIPÓTESIS	14
6.1 Hipótesis alterna	14
6.2 Hipótesis nula	14
7. DISEÑO ARQUITECTÓNICO	15
8. MATERIAL Y MÉTODOS	15
8.1 Diseño de estudio	15
8.2 Universo de población	15
8.3 Tamaño de muestra	15
8.4 Selección de pacientes	16
8.4.1 Criterios de inclusión	16
8.4.2 Criterios de exclusión	16
8.5 Definición de variables	16
8.6 Descripción de procedimiento	18
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19

10.RESULTADOS	20
10.1 Características generales	20
10.2 Mutaciones de acuerdo a IHQ, PCR y FISH	23
10.3 Clasificación por PD-L1.....	24
10.4 Perfil mutacional por NGS	25
10.4.1 Fumadores	25
10.4.2 No fumadores	26
10.5 Mutaciones en EGFR por NGS	27
10.6 Fusiones en ALK y mutaciones en KRAS por NGS	27
10.7 Supervivencia global en NGS	28
10.8 Supervivencia libre de progresión en NGS	29
10.9 SGM en pacientes con NGS asociado al tratamiento	30
11.DISCUSIÓN	30
12.CONCLUSIONES	32
13.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

1. Introducción.

La principal causa de muerte por cáncer en el mundo es por cáncer de pulmón, con una supervivencia a 5 años del 21.7%, cifra que ha mejorado en la última década debido al descubrimiento de nuevas dianas moleculares y líneas de tratamiento. En la etapa metastásica al diagnóstico se recomienda realizar un testeo completo del perfil molecular, que permita elegir de forma adecuada el tratamiento, en donde se tome en cuenta posibles mutaciones de resistencia o alteraciones genéticas concurrentes, sin embargo, no siempre se encuentra disponible. La evaluación de estas mutaciones es heterogénea, difiriendo entre países e instituciones.

De las técnicas que nos permite realizar un perfil molecular se encuentra la secuenciación de nueva generación, sin embargo, en nuestro país debido a la falta de accesibilidad no se realiza de forma estandarizada, solo en instituciones de concentración, centros de investigación o medio privado.

Se ha buscado en los últimos años implementar la realización de secuenciación de nueva generación, ya que brinda información de diferentes alteraciones genómicas, que permite ofrecer diferentes opciones de tratamiento ya sea al diagnóstico o durante la progresión de la enfermedad, e incluso poder participar en ensayos clínicos de nuevas moléculas en caso de que el paciente tenga la alteración.

En el centro médico ABC, los oncólogos han ido introduciendo en su práctica médica la realización de secuenciación de nueva generación en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, brindado la oportunidad de tener una población que se pueda estudiar para saber si la realización de esta prueba modifica la supervivencia global, así como el perfil mutacional de nuestra población por esta técnica.

2. Marco referencial

2.1 Epidemiología

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer, con un 18% (1,796,144 casos de ambos sexos) de mortalidad informada en el 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y una incidencia de 2,206,771 representado el 11.4% de los casos, con predominio en Hungría, Estado Unidos, Europa Occidental, China y Australia (1).

En Estados Unidos, el National Cancer Institute reportó un estimado para el año 2023 de 238,340 nuevos casos (12.2%), con estas cifras se sitúa como la tercera neoplasia por detrás de cáncer de mama y próstata, con una mortalidad de 127,070 (20.8%) que lo coloca como la principal causa de muerte. Con una supervivencia a 5 años de 25.4%, la gran mayoría de los pacientes debuta con enfermedad metastásica (53%), seguida de localizada y localmente avanzada ambas en un 21%, con una edad media al diagnóstico de 71 años, predomina en el sexo masculino con 56.4%. (2)

En México, en el periodo de 2012 a 2016 se reportaron 33 781 muertes (3) por esta neoplasia, y cada año más de 7 608 pacientes muere por esta causa (4), lo que lo

convierte en un problema notable de salud pública. En nuestro país la región del norte tiene la mayor frecuencia, la relación hombre:mujer es de 1.6:1, y en los mayores de 70 años representa la principal causa de muerte con un 53%; a diferencia de países desarrollados la enfermedad en etapa metastásica se presenta en un 70-75% (3), la edad media al diagnóstico es de 60.6 años (5) y una supervivencia global reportada en una cohorte mexicana con etapa clínica IV de 3 años de seguimiento de 12 meses (IC 95% 9.8-14.1).(6)

2.2 Factores de riesgo

El tabaquismo es el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón, considerado por la OMS como un carcinógeno de tipo 1, con un riesgo 25 veces mayor en aquellos que fuman más de 25 cigarrillos al día. (7) En Estados Unidos se reporta que cerca del 80-90% de los casos se asocia a este factor de riesgo (8), y los estudios en los que se ha realizado secuenciación genética se estima que un paquete de cigarrillos al día por un año puede generar que las células acumulen en promedio 150 mutaciones. (8, 9)

En la población mexicana, en una cohorte de 1, 104 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) del 2008 al 2017 se reportó que 55.7% eran fumadores y que 38.5% tenían antecedente de exposición a humo de leña (5), este último factor evaluado en dos metanálisis con un OR de 1.5 (IC 95% 1.17-1.94) y OR 1.17 (IC 95% 1.01-1.37) (10), y en las personas con este factor de riesgo como antecedente se ha descrito predominio en mujeres, mayor frecuencia de mutación en EGFR y menor en KRAS. (3)

Otros factores de riesgo descritos son antecedente familiar de cáncer de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), exposición a radón, aluminio, sílice, contaminación del aire, radioterapia a torax, entre otros.

2.3 Clasificación

El cáncer de pulmón engloba todas las neoplasias que se deriven del parénquima pulmonar, con dos principales categorías dependiendo el origen celular: cáncer pulmonar de células pequeñas (células neuroendocrinas) y cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) cuando afectan al epitelio bronquial. (11)

El 80-85% de los casos de cáncer de pulmón son de células no pequeñas (CPCNP) y un 15-20% de células pequeñas. A su vez, el CPCNP de acuerdo a las características morfológicas y por inmunohistoquímica se clasifica en adenocarcinoma y sus tipos (40%), carcinoma de células escamosas (30%), y carcinoma de células grandes (8-15%). (12)

2.3.1 Adenocarcinoma

Subtipo histológico más frecuente, representa el 40-60% de los CPCNP, es una neoplasia epitelial maligna con diferenciación glandular o producción de mucina (12), es el subtipo predominante en pacientes no fumadores. Se subclasifica de acuerdo al patrón de crecimiento predominante: lepidico, acinar, papilar,

micropapilar y sólido, con diferentes implicaciones pronósticas y de recurrencia. A nivel molecular presenta con mayor frecuencia mutación en EGFR y KRAS. (13)

2.3.2 Carcinoma de células escamosas

Segundo subtipo en frecuencia de CPCNP (20-30%), se asocia al tabaquismo, aunque su frecuencia ha ido disminuyendo asociado a la implementación del filtro en los cigarrillos, se caracteriza por ausencia de glándulas y de la producción de mucina, puede contener queratinización de las células tumorales. A nivel molecular presenta múltiples mutaciones, como TP53, que actualmente no tiene un tratamiento dirigido y mutaciones como EGFR son menos frecuentes (1-3%). Tiene un comportamiento más agresivo. (12, 13)

2.3.3 Carcinoma de células grandes

Subtipo menos frecuente, que carece de una diferenciación específica por morfología e inmunohistoquímica, ha ido disminuyendo su diagnóstico debido a la mejora en las técnicas diagnósticas. Presenta pocas alteraciones moleculares y tiene pobre respuesta al tratamiento con quimioterapia. (13)

2.4 Biomarcadores

La selección del tratamiento de CPCNP en un inicio (1999) fue basado en el tipo histológico (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma de células grandes) y con el uso de terapia sistémica citotóxica. Posteriormente en el 2004 se da inicio a la terapia dirigida con el descubrimiento de mutaciones del EGFR (por sus siglas en inglés: epidermal growth factor receptor) que se asoció con respuestas dramáticas al tratamiento con inhibidores de tirosin-quinasa (TKI) del EGFR, lo que abrió el camino a la medicina de precisión en esta neoplasia. (14)

Con el tiempo se han descubierto otros biomarcadores predictivos y a partir del 2009 la orientación del tratamiento en etapa metastásica requiere la determinación de mutaciones de EGFR, fusiones de ALK, fusiones de ROS1, BRAF V600E, fusiones de NTRK, fusiones RET, mutación de omisión del exón 14 de MET, mutaciones en KRAS y HER2 (15), de manera ideal.

En la actualidad, además de las terapias dirigidas, también tenemos los inhibidores de puntos de control inmunitario, con diversos mecanismos de acción (anti PD-1, anti PD-L1 y anti CTLA-4) (16), teniendo a PD-L1 como marcador para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de responder a estas terapias o en combinación con quimioterapia, por lo que su determinación se recomienda al diagnóstico.

2.5 Subtipos moleculares

En el CPCNP se reconocen diferentes subtipos moleculares, debido a su gran heterogeneidad, el entender estas características permite inferir su comportamiento clínico y lo más importante, poder adaptar el tratamiento a este perfil biológico, lo que ha generado en la última década aumento en la supervivencia de los pacientes. (17)

Al elegir la mejor terapia para los pacientes, ya sea terapia dirigida, inmunoterapia, terapia sistémica citotóxica o bien combinación de estas dos últimas, se reconoce que, con el tiempo, se generarán diferentes mecanismos de resistencia a las terapias, y es importante saber el tipo de prueba requerida para detectar estos mecanismos.

Sin embargo, tanto al diagnóstico como a la progresión al tratamiento, la evaluación molecular sigue siendo heterogénea, con diferencias de acuerdo a la zona geográfica y disponibilidad de los recursos. Esta evaluación es crucial, ya que, a pesar de tener terapia dirigida e inmunoterapia, existe aún un porcentaje de pacientes que no se benefician de estos tratamientos, y poder conocer su perfil molecular nos permitirá una mejor comprensión de sus mecanismos biológicos e incluso poder brindar la oportunidad a los pacientes de inscribirse en ensayos clínicos.

2.5.1 Subtipos moleculares: Estados Unidos y Asia

La frecuencia de alteraciones varía entre los diferentes grupos poblacionales e inclusive en la etapa clínica.

En Estados Unidos con información de PanCancer Atlas cohort of The Cancer Genome Atlas (TCGA) y de las cohortes reportadas por Imielinski et al y Kadara et al, permitieron determinar el perfil molecular en etapa temprana de la enfermedad con predominio de KRAS 29.1%, seguido de EGFR en 14.2%, BRAF 7.2%, NF1 6.3%, FGFR en 2.6% y en menos del 2% ERBB2, amplificación de MET, fusiones de RET, ROS1 y ALK. (18) Para la etapa metastásica se recolectó datos de secuenciación de nueva generación de paneles predefinidos de pacientes tratados en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y muestras de Foundation Medicine, donde la alteración principal es KRAS 29.9%, seguida de EGFR 30.3%, BRAF 5.5%, ALK 4.4%, ERBB2 3.8%, amplificación de ERBB2 2.7% y de MET 2.5%, fusiones de RET 2.3% y ROS1 1.9%. (19, 20)

En población asiática, la principal diferencia es en la frecuencia de mutaciones en EGFR, reportándose hasta en 46.3%, seguida de KRAS en 10.1%, ALK 3.8%, mutación en exon 14 de MET en 3%, fusiones de ROS1 en 2.6%, ERBB2 en 2.3% y BRAFV600E en 2.1%. (21)

Con estas cifras, podemos ver diferentes alteraciones moleculares a nivel demográfico, y si esto lo asociamos a las características histopatológicas y la asociación con diferentes comutaciones como TP53 o CDKN 2A/B, tenemos una amplia heterogeneidad molecular y sensibilidad variable a las diferentes terapias aprobadas para el CPCNP. (22)

2.5.2 Subtipos moleculares: México

En México, se han realizado dos estudios del perfil molecular de CPCNP por secuenciación de nueva generación.

El primero se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), con 112 pacientes, se observó TP53 en 64.3%, EGFR 28.6%, ERBB2 25.9%, KRAS 11.6%, PIK3CA 3.6%, KIT 1.8% BRAF y NRAS con 0.9%; el 37.6% tenía antecedente de tabaquismo, con predominio de adenocarcinoma en 71.4% seguido de escamoso en 23.2%. (23)

El segundo estudio, del INCAN, con 90 pacientes, se reportó TP53 47.8%, EGFR 36.7%, KRAS 20%, MET 20%, PDGFRA 20%, HNF1A 14.4%, APC 12.2%, HER2 11.1%, MSH6 10%, PIK3CA 8.9%, GUSB 8.0%. El 76.7% eran mujeres, media de edad 64.5 años, 38.9% tenían antecedente de tabaquismo, todos los casos fueron adenocarcinoma y el 50% eran metastásicos. (24)

2.6 Secuenciación de nueva generación (NGS)

Debido a la necesidad de detectar factores oncogénicos adicionales, ha llevado a la realización en diferentes instituciones de la secuenciación masiva, que ha permitido elegir mejor al paciente que se pueda beneficiar de las diferentes terapias dirigidas. (25) De las tecnologías disponibles, la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) se ha convertido en una metodología introducida en la práctica clínica. (26)

La secuenciación de nueva generación, son un grupo de tecnologías que permite la lectura de segmentos de ADN de forma masiva y paralela, se usó inicialmente para detección de variantes de un nucleótido (27), pero actualmente permite detección de inserciones, deleciones, alteración en el número de copias, variantes estructurales, fusiones de genes o reordenamientos cromosómicos (28), y en casos de pacientes ya clasificados molecularmente, permite identificar alteraciones genéticas concurrentes (ejemplo pacientes con mutación en EGFR o KRAS). (29) La interpretación de los resultados debe de ser cuidadosa, ya que NGS da información diversa, y es importante saber cuáles son mutaciones conductoras o pasajeras y poder utilizar esta información para poder ofrecer opciones de tratamiento al paciente. (30) Actualmente se está fomentando la realización de juntas de tumores moleculares en donde además del oncólogo médico, participen expertos en genética, biología molecular y patología, ya que la toma de decisiones se ha vuelto compleja.

2.7 NGS y supervivencia global

El impacto real de NSG en la práctica clínica se ha determinado en pocos estudios, existen dos de ellos en pacientes con CPCNP metastásico que reportan un aumento en la supervivencia global. El primer de ellos realizado en Cleveland, Ohio (UH Seidman Cancer Center), en donde un total de 295 pacientes se les realizó NGS y se reportó una mediana de supervivencia global de 25.4 meses en comparación con aquellos que no se les realizó con 14.6 meses, HR 0.82 (IC 95% 0.69-0.97, log-rank $p=0.002$) independiente de si recibieron terapia dirigida o no. (31) El otro estudio se realizó en la Universidad de Pensilvania, Filadelfia (Abramson Cancer Center) con un total de 335 pacientes, se describió una diferencia entre aquellos con NGS con una mediana de supervivencia global de 22.1 meses respecto a aquellos sin la

prueba con 11.6 meses, $p=0.017$, la implementación de terapia oral dirigida no influyo en la supervivencia global (prueba de interacción, $p=0.6509$). (32)

NGS puede ahorrar tiempo y es rentable en comparación con las pruebas genéticas individuales secuenciales (33), sin embargo, su impacto en supervivencia sigue sin estar bien establecido. En México existen descripciones de los perfiles moleculares en pacientes con CPNCP metastásico por medio de NGS en instituciones públicas (23, 24), pero no se ha valorado en nuestra población el impacto en supervivencia de esta estrategia.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón de células pequeñas es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y en nuestro país, con las mejoras en la caracterización morfológica, inmunohistoquímica y molecular, se ha ido mejorando la comprensión de la diversidad de esta neoplasia y entender que existe una gran heterogeneidad que tiene repercusiones clínicas. Ante esta situación, es fundamental la implementación de la secuenciación de nueva generación en nuestro país, que nos permita dar acceso a la población mexicana a la medicina personalizada y es necesario realizar estudios en donde se analice esta herramienta y su repercusión en la supervivencia.

4. JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial se registraron en el 2020, 1 796 144 muertes por cáncer pulmonar (1), convirtiéndolo en la neoplasia con mayor mortalidad, superando los números combinados de cáncer de colon y recto e hígado, que se localizan como la segunda y tercera causa de muerte por cáncer. En México presenta una alta mortalidad, con 6 733 muertes, a pesar de no ser de las neoplasias con mayor incidencia, destacando además que, en nuestra población, a diferencia de lo reportado a nivel mundial, un 90% (34) debuta como enfermedad avanzada, lo que limita la supervivencia.

En los pacientes con CPCNP metastásico, el tener un adecuado perfil molecular, mejora significativamente los resultados clínicos, ya que dependiendo de las alteraciones genómicas permite elegir a los candidatos adecuados para terapias dirigidas, saber mutaciones que generen resistencia a tratamientos como la inmunoterapia (ejemplo STK11/LKB1), valorar ensayos clínicos para alteraciones sin terapia dirigida aprobada al momento de su diagnóstico, o bien que durante el tratamiento el paciente progrese y conocer si existen mutaciones concurrentes con algún nuevo tratamiento aprobado. Esta estrategia de determinar múltiples genes en comparación a pruebas genéticas individuales reduce tiempos y costos.

De las tecnologías aprobadas para determinar estas alteraciones genómicas, la secuenciación de nueva generación (NGS) se recomienda actualmente al diagnóstico de forma ideal, sin embargo, debido a los costos y accesibilidad en México, su determinación es heterogénea y varía dependiendo la práctica clínica, quedando disponible solo en centro de concentración de esta neoplasia, protocolos de investigación y al sector privado.

Se han realizado dos estudios retrospectivos en Estado Unidos, para valorar el impacto de NGS en la supervivencia en CPCNP metastásico, el estudio realizado en Cleveland reporta un beneficio en supervivencia global con un HR 0.82 (IC 95% 0.69-0.97, log-rank $p=0.002$) y el estudio de Pensilvania favorece numéricamente que realizar NGS mejora la supervivencia global con 22.1 meses vs 11.6 meses a quienes no se les realizó, ($p=0.017$) (31,32)

En el centro médico ABC, el grupo de oncólogos ha aumentado con el tiempo la realización de NGS en su práctica clínica, por lo que contamos con una población que permitirá valorar su impacto en la supervivencia global en comparación con

aquellos a los que no se les realizó, además que la información de los pacientes secuenciados nos permitirá describir el perfil molecular en nuestro centro médico. Buscando que este estudio, sea parte de la evidencia que favorece la implementación de NGS en la práctica clínica de forma más homogénea y sirva para que en otras instituciones se apoye su implementación.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo primario:

- Determinación del impacto en la supervivencia global de la secuenciación de próxima generación en los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico.

5.2 Objetivos secundarios:

- Describir el perfil mutacional de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico en fumadores y no fumadores
- Describir la supervivencia global a las diferentes líneas de tratamiento asociado a la secuenciación de nueva generación
- Determinar la supervivencia libre de progresión en los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico.

6. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis alterna: La supervivencia general de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásica mejora al determinar un perfil mutacional por NGS.

6.2 Hipótesis nula: La supervivencia general de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico no mejora al determinar un perfil mutacional por NGS.

7. DISEÑO ARQUITECTÓNICO

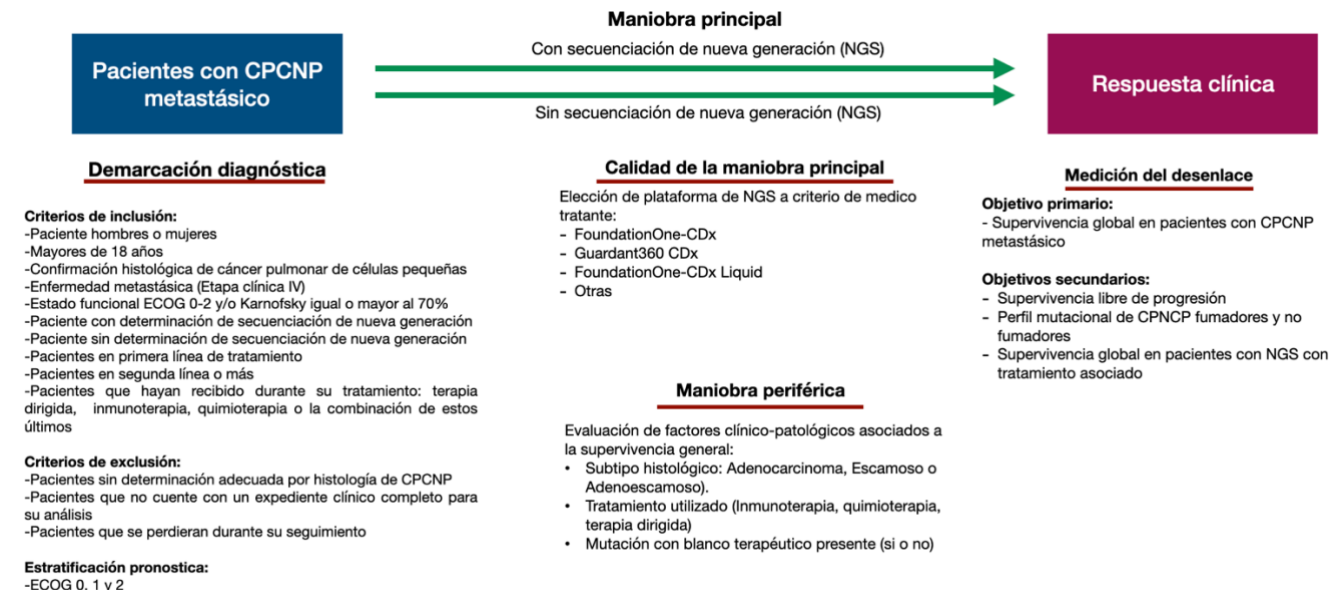


Figura 1. Diseño arquitectónico

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño del estudio.

Estudio de cohorte, retrospectivo, unicentrico, en donde se utilizarán dos grupos de estudio, el primero serán pacientes que tengan al menos una secuenciación de próxima generación y el segundo, pacientes que no cuenten con esta determinación, de enero de 2013 a diciembre de 2022. Posteriormente se realizó una observación analítica.

8.2 Universo de población.

Paciente del centro médico ABC que tengan el diagnóstico de cáncer de pulmón.

8.3 Tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula de eventos por variable propuesta por Peter Peduzzi (35):

$n = 10 * (k/p)$ donde:

k= número de co-variables

p= porcentaje de presentación del evento.

Esta fórmula propone como "regla general" que al querer realizar como parte del análisis final una regresión logística, estimar una proporción mínima de 10 casos por variable predictora. (35)

En nuestro estudio se evaluara la realización de NGS, estratificado en 2 categorías (con y sin), el valor de k=2. En el estudio de Pensilvania (32), la supervivencia global en su población general a 5 años fue de 20%.

$$n = 10 * (k/p) > n = 10 * (2/0.20) = 100 \text{ pacientes}$$

Esperando una perdida de 20% de participantes el tamaño de muestra necesario es de 120 pacientes.

8.4 Selección de pacientes

8.4.1 Criterios de inclusión:

- Paciente hombres o mujeres
- Mayores de 18 años
- Confirmación histológica de cáncer pulmonar de células pequeñas
- Enfermedad metastásica (Etapa clínica IV)
- Estado funcional ECOG 0-2 y/o Karnofsky igual o mayor al 70%
- Paciente con determinación de secuenciación de nueva generación
- Paciente sin determinación de secuenciación de nueva generación
- Pacientes en primera línea de tratamiento
- Pacientes en segunda línea o más
- Pacientes que hayan recibido durante su tratamiento: terapia dirigida, inmunoterapia, quimioterapia o la combinación de estos últimos

8.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes sin determinación adecuada por histología de CPCNP
- Pacientes que no cuente con un expediente clínico completo para su análisis
- Pacientes que se perdieran durante su seguimiento
- Pacientes con un seguimiento menor a 3 meses desde el inicio del tratamiento, sin haber presentado el desenlace primario.

8.5 Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Identificador	Serie de números con el que se identificará a cada paciente	Números en orden consecutivo asignado a cada paciente	Cuantitativa continua	0 - α
Sexo	Condición orgánica que distingue a una persona en masculino o femenino.	Género del paciente	Cualitativa binominal	Masculino. Femenino.
Edad	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la fecha actual.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa discreta	0 – α años
Tabaquismo	Consumo habitual de tabaco	Presencia o ausencia de consumo de	Cualitativa dicotómica	Si No

		tabaco actual o previo		
Fecha de diagnostico	Fecha (dd/mm/aaaa) mediante confirmación histológica	Fecha de confirmación diagnóstico de CPCNP por confirmación histológica (reporte de patología)	Cualitativa nominal	Fecha
ECOG	Descripción del estado funcional de un paciente, basado en definiciones estandarizadas	Estado funcional del paciente	Cualitativa nominal	0 al 5
Tipo de tumor	Variedad histológica de tumor.	Tipo histológico de tumor reportado por medico patólogo de biopsia.	Cualitativa nominal	Adenocarcinoma Cel. Escamosas Adenoescamoso Cel. Grandes NSCLC NOS Mucoepidermoide
Estadio clínico	Conjunto de características del tumor que representa el tamaño del tumor, grado de invasión ganglionar y metástasis a distancia	Etapas clínicas según la definición de JNCC 8va edición	Cualitativa Ordinal	IVA-IVB
Tratamiento recibido	Tratamiento oncológico ofrecido al paciente	Variedad de tratamiento que ha recibido la paciente	Cualitativa nominal	QT IO IO + IO IO + QT QT + antiVEGFR TKI-EGFR TKI-EGFR + antiVEGFR Inh-ALK Inh-ROS1 Inh-BRAF Inh-MET
NGS	Secuenciación de nueva generación para el diagnóstico molecular y selección de	Variable dicotómica que hace referencia si al paciente se le realizó el estudio	Cualitativa dicotómica	Si No

	dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas			
Plataforma de NGS	Tipo de plataforma de secuenciación de nueva generación aprobada por FDA	Tipo de plataforma de NGS que se le realizó al paciente	Cualitativa nominal	FOCDX G360CDX FO-CDX-liquid Otras
TNM	Estadificación según las guías AJCC 8va edición.	T= tamaño del tumor N= infiltración ganglionar M= metástasis	Cuantitativa discreta	T: 0-4 N: 0-3 M: 0-1
Toxicidad	Efecto adverso indeseable secundario a un tipo de tratamiento	Efecto deletéreo secundario al inicio de algún tipo de tratamiento	Cualitativa nominal	Tipo de toxicidad

Tabla 1. Definición de variables. NOS: not otherwise specified QT: quimioterapia IO: inmunoterapia.

8.6 Descripción de procedimiento

1. Se invitó a los médicos oncólogos que forman parte del centro médico ABC que tengan pacientes con el diagnóstico de CPCNP metastásico a que formen parte del estudio de investigación.
2. Los pacientes de los oncólogos que aceptaron participar en el estudio se valoraron de acuerdo a los criterios de selección y se informó al médico tratante la inclusión de su paciente en el estudio.
3. Se integró una base de datos con todos los pacientes seleccionados y por medio de acceso a los expedientes físicos y con previa autorización del médico oncólogo se determinó quienes cuentan con una secuenciación de nueva generación y quienes no.
4. Una vez obtenida esta información, se clasificaron en dos grupos a los pacientes. En el primero pacientes con NGS y en el segundo pacientes sin NGS
5. Con esta información, se integró una base de datos con la información clínica y patológica obtenida por medio del expediente clínico electrónico en TIMSA y la información del tratamiento de quimioterapia o inmunoterapia a través del sistema electrónico FARMIS.
6. Se realizó una segunda búsqueda en los expedientes físicos, para saber el tratamiento de terapia dirigida administrado vía oral.

7. El acceso al reporte de patología fue por medio de la plataforma TIMSA a través de la sección de resultados y en caso de no poder acceder al reporte, se solicitó de forma directa en el departamento de patología.
8. Una vez finalizada la base de datos, se codificó por el sistema SPSS v29.0.1.0, para su posterior análisis estadístico.
9. Se reportarán los resultados

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una estadística descriptiva de la población, en las variables cualitativas se usó frecuencia y porcentaje de presentación, si eran variables cuantitativas se expresaron como medidas aritméticas, medias, medianas y desviaciones estándar.

El análisis estadístico preliminar, se realizó utilizando la T de Student con la U de Mann - Whitney, la prueba de Chi cuadrada (X^2) o la prueba exacta de Fisher, dependiente de la variable a estudiar. Las comparaciones inferenciales se llevaron a cabo por medio de la T de Student o la prueba de U de Mann - Whitney de acuerdo a la distribución de datos determinado por la prueba de Kolmogorow - Smirnov. La significancia estadística se determinó con un valor de p menor a 0.05 con una prueba de una cola. Las variables significativas y aquellas con una significancia limítrofe fueron incluidas en el análisis integrado de regresión logística en caso de que la relación, evento/parámetro fuera mayor o igual a 10.

El tiempo de supervivencia global fue medido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte y fue analizado con la técnica de Kaplan – Meyer, las comparaciones entre grupo se hicieron con la prueba de log-rank. Todas las variables fueron dicotomizadas durante el análisis de las curvas de supervivencia. El ajuste para los confusores potenciales se llevó a cabo mediante el análisis multivariado de regresión logística. Se utilizó el paquete informático SPSS versión 29 para analizar los datos.

10. RESULTADOS

10.1 Características generales

De enero de 2013 a diciembre de 2022 se obtuvieron de manera inicial 524 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón, posterior a la revisión de expedientes 201 pacientes fueron cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico y 22 fueron excluidos (10 con expediente incompleto, 5 pacientes con seguimiento menor a 3 meses, 4 eran recurrentes metastásicos y 3 eran ECOG 3) quedando 179 pacientes, de los cuales 76 tenían secuenciación de nueva generación (NGS) y 103 no contaban con ninguna. (Figura 2).

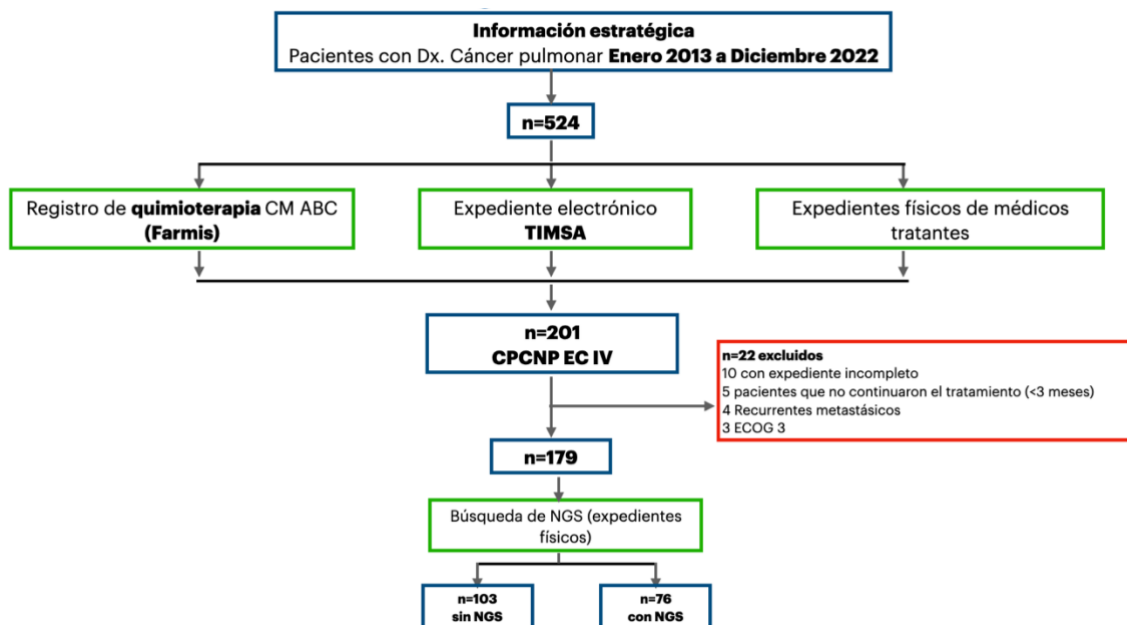


Figura 2. Diagrama consort

Se incluyeron 179 pacientes en total, la distribución por sexo fue mujeres en 46.4% (n=83) y hombres en 53.6% (n=96), con una relación hombre: mujer de 1.1:1, el 75.9% tenían antecedente de tabaquismo, con un índice tabáquico de 30.4 paquetes/año (mínimo de 2 y un máximo de 130 paquetes/año). Los principales sitios de metástasis fueron ganglios 41.3%, óseo 34.6%, pulmón 24%, pleura 22.3%, sistema nervioso central 21.8%, hígado 17.3% y glándulas suprarrenales 13.4%. La frecuencia por histología se muestra en la figura 3.

De la población con NGS la media de edad fue de 62.7 años, de estos 53.9% eran hombres y 46.1% mujeres, en 64.5% tenían antecedente de tabaquismo y 35.5% nunca habían fumado, la histología predominante fue adenocarcinoma en 85.5%, seguido de epidermoide en 6.7%, adenoescamoso y carcinoma de células grandes ambos con 2.6% y en 1.3% para NOS y mucoepidermoide. De los pacientes con adenocarcinoma los tres principales patrones predominantes fueron acinar (57.6%), sólido (13.5%) y lepidico (11.9%). El principal método de biopsia fue guiado por TAC en 43.4%.

De la población sin NGS, la edad media fue de 67.7 años, con 53.4% de varones y 46.6% de mujeres, el antecedente de tabaquismo se reportó en 84.5%, la histología predominante fue adenocarcinoma con 79.6%, seguido de epidermoide en 14.7%, adenoescamoso, carcinoma de células grandes y NOS en 1.9%. El 60.2% tenían antecedente de EPOC. De la histología de adenocarcinoma los tres principales patrones fueron acinar (45.2%), sólido (25%) y papilar (13.1%). El principal método de biopsia fue el guiado por TAC en 46.6%.

En la tabla 2 se detalla las características demográficas de los pacientes con y sin NGS.

Característica	Sin NGS (n=103)	Con NGS (n=76)
Edad (años) Media	67.7 Min-Max (42-92)	62.7 Min-Max (27-90)
Sexo		
Femenino	48 (46.6%)	35 (46.1%)
Masculino	55 (53.4%)	41 (53.9%)
ECOG		
0	2 (1.9%)	2 (2.6%)
1	78 (75.7%)	64 (84.2%)
2	23 (22.3%)	10 (13.2%)
Status de fumador		
Nunca	15 (14.6%)	27 (35.5%)
Exfumador (>1 mes)	87 (84.5%)	49 (64.5%)
Actual	1 (0.9%)	0
Periodo de dx		
2013 - 2017	50 (48.5%)	36 (47.4%)
2018 - 2022	53 (51.5%)	40 (52.6%)
Histología		
Adenocarcinoma	82 (79.6%)	65 (85.5%)
Epidermoide	15 (14.7%)	5 (6.7%)
Adenoescamoso	2 (1.9%)	2 (2.6%)
Cel. Grandes	2 (1.9%)	2 (2.6%)
NOS	2 (1.9%)	1 (1.3%)
Mucoepidermoide	0	1 (1.3%)
EPOC		
SI	62 (60.2%)	23 (30.3%)
No	41 (39.8%)	53 (69.7%)
Método de biopsia para dx		
Guiada por USG	3 (2.9%)	2 (2.7%)
Guiado por TAC	48 (46.6%)	33 (43.4%)
Broncoscopia	16 (15.5%)	14 (18.4%)
Toracoscopia	20 (19.5%)	18 (23.7%)
EBUS	6 (5.8%)	1 (1.3%)
Quirúrgica	10 (9.7%)	8 (10.5%)
Adenocarcinoma patrón predominante		
Acinar	38 (45.2%)	34 (57.6%)
Lepídico	7 (8.3%)	7 (11.9%)
Papilar	11 (13.1%)	3 (5.1%)
Micropapilar	3 (3.6%)	4 (6.8%)
Mucinoso	4 (4.8%)	3 (5.1%)
Sólido	21 (25%)	8 (13.5%)
Etapa clínica		
IVA	74 (71.8%)	51 (67.1%)
IVB	29 (28.2%)	25 (32.9%)

Tabla 2. Características basales de la población

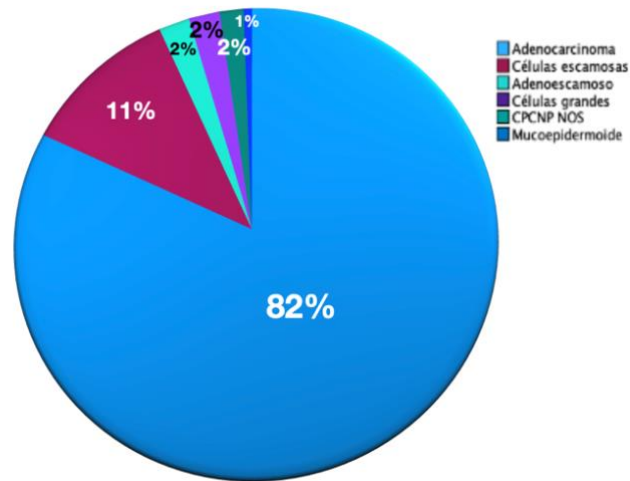


Figura 3. Población general (n=179) dividida por histologías

En cuanto a los tipos de tratamiento, tanto los pacientes con NGS como sin secuenciación el 100% recibieron una primera línea, en los pacientes secuenciados el 24% se le administro una terapia dirigida de acuerdo a la alteración molecular, 22% quimioterapia y 18% quimio-inmunoterapia, de los pacientes sin NGS el 51% recibió quimioterapia y 25% quimio-inmunoterapia.

De los pacientes que progresaron a una primera línea de tratamiento, el 76.3% de los pacientes con NGS fueron candidatos a una segunda línea en donde predomino con 22% la terapia dirigida y de los pacientes sin secuenciación el 50.5% fueron aptos a una segunda línea, con 22% la quimioterapia fue el tratamiento más frecuente.

Los pacientes con NGS fueron los que más líneas de tratamiento recibieron, el 9.2% recibió más de 4 líneas y el tratamiento predominante después de la tercera línea fue quimio-inmunoterapia. La población sin NGS solo 2.9% llego a una cuarta línea.

En la tabla 3 se detalla el porcentaje del tipo de tratamiento de acuerdo a la línea recibida, dividido en sin NGS o con NGS.

Tratamiento	Sin NGS (n=103)	Con NGS (n=76)
1L	100%	76 (100%)
Quimioterapia	51	22
Inmunoterapia	9	3
Quimio+Inmuno	25	18
Inmuno-Inmuno	0	0
Quimio+Anti angiogénico	14	9
Terapia dirigida	4	24
2L	52 (50.5%)	58 (76.3%)
Quimioterapia	22	7
Inmunoterapia	13	8
Quimio+Inmuno	2	9
Inmuno-Inmuno	1	2
Quimio+Anti angiogénico	9	10
Terapia dirigida	5	22
3L	19 (18.4%)	35 (46%)
Quimioterapia	8	9
Inmunoterapia	4	8
Quimio+Inmuno	1	4
Inmuno-Inmuno	0	1
Quimio+Anti angiogénico	4	2
Terapia dirigida	2	11
4L	3 (2.9%)	15 (19.7%)
Quimioterapia	3	3
Inmunoterapia	0	4
Quimio+Inmuno	0	1
Inmuno-Inmuno	0	0
Quimio+Anti angiogénico	0	3
Terapia dirigida	0	4
>4L		7 (9.2%)
Quimioterapia		1
Inmunoterapia		0
Quimio+Inmuno	0	3
Inmuno-Inmuno		0
Quimio+Anti angiogénico		1
Terapia dirigida		2

Tabla 3. Tipos de tratamiento de acuerdo a la línea recibida.

10.2 Mutaciones de acuerdo a inmunohistoquímica (IHQ), PCR y FISH

De los 179 pacientes, se les realizó estudio molecular al diagnóstico con inmunohistoquímica o PCR para EGFR, KRAS y BRAFV6005 y en el caso de ALK se determinó por FISH de acuerdo al protocolo del departamento de patología.

El 18% presentó mutación de EGFR (60.6% en exón 19, en 24.2% exón 21, 9.1% exón 18 y 6.1% exón 20), 11% mutación en KRAS, 3% ALK, 1% BRAFV600E y en 67% no se encontró alguna mutación conductora. (Figura 4)

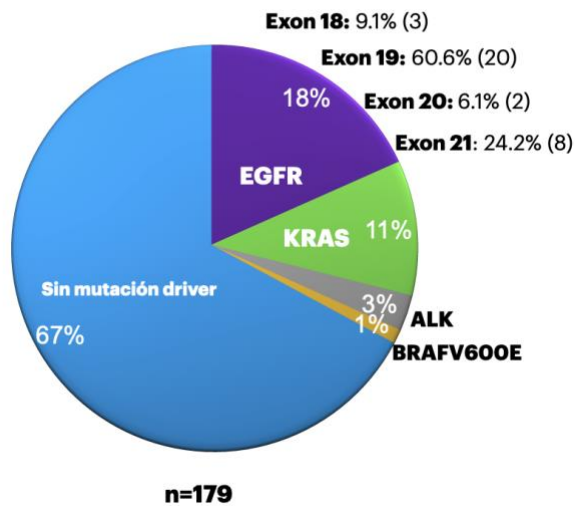


Figura 4. Estudio molecular por inmunohistoquímica/PCR/ FISH

10.3 Clasificación por PD-L1

Se realizó determinación de PD-L1 en 138 pacientes (77%), la clona con mayor frecuencia fue la SP263 en 72 pacientes (52.2%) seguida por 22C3 en 66 pacientes (47.8%). El 46% expresó PDL-1 de 1 al 49%, en 19% cero por ciento y en 12% con expresión de 50% o más y de este grupo 5% son altos expresores con 80% o más. (Figura 5)

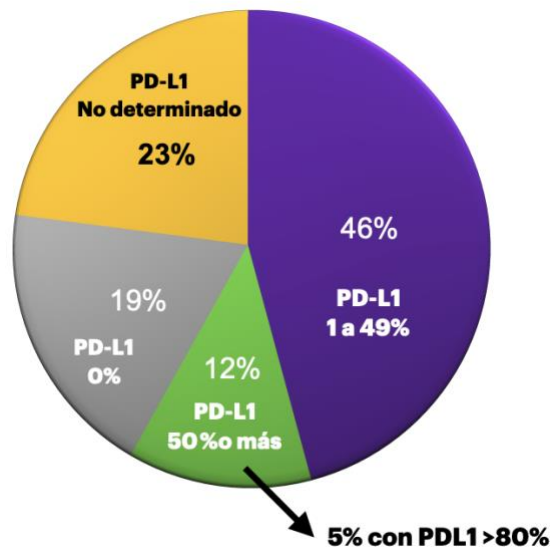


Figura 5. Clasificación por PD-L1

10.4 Perfil mutacional por secuenciación de nueva generación (NGS)

Se determinó el perfil molecular de los 76 pacientes con secuenciación de nueva generación (Tabla 4) y se dividió de acuerdo a pacientes fumadores (Figura 6) y no fumadores (Figura 7), determinando diferentes categorías dependiendo la histología, carga mutacional del tumor (TMB por sus siglas en inglés), sexo y motivo de realización. Se especifico el tipo de alteración molecular: splice site, fusión, amplificación, pérdida, mutación, sustitución o reordenamiento.

	N	%
TP53	40	26
EGFR	29	18.8
KRAS	14	9
CDKN4	10	6.5
ALK	6	3.9
CDKN6	6	3.9
PTEN	5	3.2
CDKN2 A/B	4	2.6
MET	4	2.6
DNMT3	4	2.6
RB1	4	2.6
PIK3CA	4	2.6
ATM	4	2.6
AKT1	3	1.9
CCNE1	3	1.9
NKX2	2	1.3
BRAF	2	1.3
MYC	2	1.3
HER2	1	0.6
HER3	1	0.6
NF2	1	0.6
AR	1	0.6
GNAS	1	0.6
APC	1	0.6
FGFR1	1	0.6
ZNF703	1	0.6

Tabla 4. Frecuencia de alteraciones moleculares determinado por NGS. En amarillo se señala aquellas con opciones de terapia dirigida.

10.4.1 Fumadores

De los pacientes con NGS, 50 (65.8%) tenían antecedente de tabaquismo. En estos pacientes se encontró mayores alteraciones moleculares, con predominio de TP53 en 29.1%, seguida de EGFR en 14.6%, KRAS en 8.7%, CDKN 2A/B 6.8%, CDKN4 5.8%, PTEN 4.9%, PIK3CA 3.9%, CDKN6 2.9%, el resto de mutaciones en frecuencia fueron menores al 2% y se especifican en la figura 6.

La histología predominante fue adenocarcinoma en 64%, seguida de epidermoide 8%, carcinoma de células grandes en 4%, adenoescamoso y NOS ambos con 2%. El sexo masculino predominio con 58% y el femenino en 42%. El 44% de NGS se realizó después de una primera progresión de la enfermedad y solo el 28% se determinó al diagnóstico.

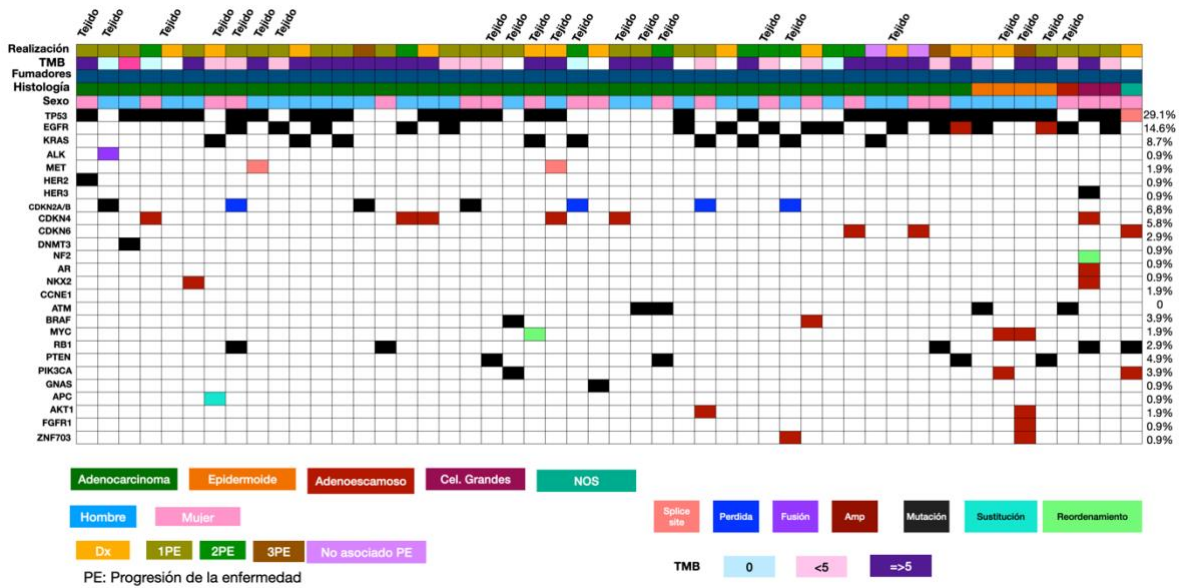


Figura 6. Perfil mutacional en fumadores

10.4.2 No fumadores

En 26 pacientes con NGS, en 34.2% fueron no fumadores, las alteración molecular predominante fue EGFR en 29.2%, seguida de TP53 en 20.8%, KRAS y ALK ambas con 10.4%, CDKN 2A/B 8.3%, CDKN4 6.3%, CCNE1 4.7% y MET 4.2%, el resto de alteraciones moleculares se especifica en la figura 7.

En 88.5% de los pacientes la histología fue adenocarcinoma, seguido de carcinoma epidermoide, adenoescamoso y mucoepidermoide los tres con 3.8%. El 57.7% eran mujeres y el 42.3% hombres. NGS se realizó al diagnóstico en 34.6% de los casos, seguido de 30.8% a la primera progresión de la enfermedad.

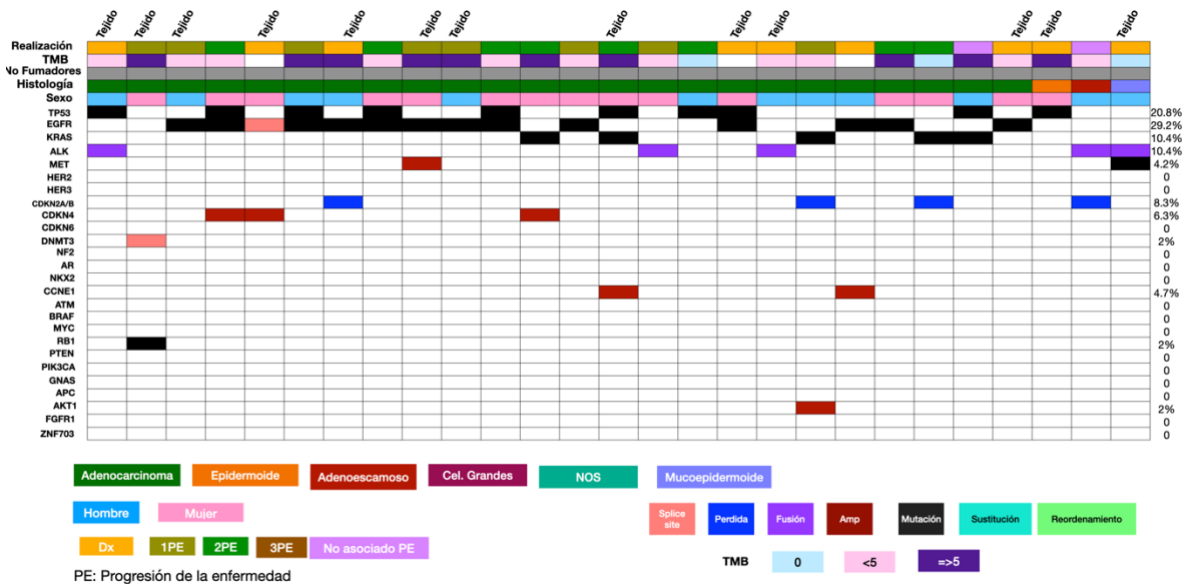


Figura 7. Perfil mutacional en no fumadores

10.5 Mutaciones en EGFR por NGS

La realización de NGS permitió caracterizar el tipo de mutación de EGFR y se subdividió en aquellos pacientes que al momento de realizar la secuenciación no habían recibido tratamiento con TKI de EGFR o que si lo habían recibido. (Figura 8)

En los pacientes sin TKI de EGFR previo predominó la delección del exón 19 en 60%, donde el tipo de delección E746_A750 fue la más frecuente en 47% y la E746_S752 en 13%. En el exón 21 en el 20% tenía la mutación L858R, seguida de G719X en 13% localizada en exón 18 y en 7% mutación en exón 20.

De los pacientes que recibieron tratamiento de forma inicial con un TKI de EGFR de primera o segunda generación, el 61% presentó como mutación de resistencia a T790M, el 15% siguió conservando la delección en el exón 19 o la mutación en L858R, en un 8% se reportó la mutación C781S del exón 20.

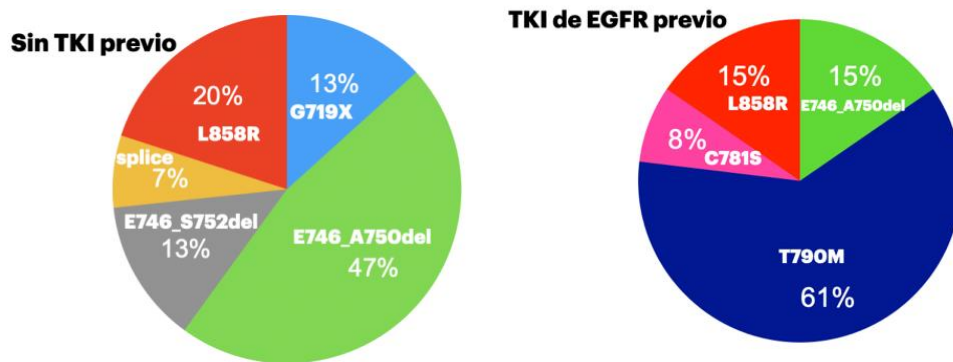


Figura 8. Mutaciones de EGFR por NGS, dividido de acuerdo a si los pacientes recibieron TKI de EGFR.

10.6 Fusiones en ALK y mutaciones en KRAS por NGS

De los 6 pacientes con fusiones de ALK, las variantes 1 y la 3 a/b, en ambas se reportó en un 43%, en 14% una variante no canónica VAX2-ALK. (Figura 9) En 3 pacientes se determinó por NGS fusión de ALK después de la progresión a tratamiento de una primera línea con quimio-inmunoterapia .

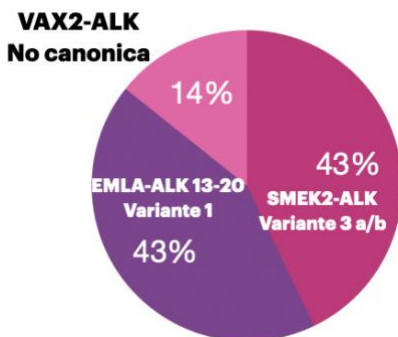


Figura 9. Variantes de ALK determinadas por NGS

Las mutaciones en KRAS se reportaron en 14 pacientes, G12C predominó con 69%, G12V en 23% y G12A en 8%. (Figura 10). En todos los casos de mutaciones en KRAS, se presentaron mutaciones concomitantes, 42.8% con TP53, 21.4% con CDKN 2A/B, 7.1% con CDK4, el resto fueron en MYC, APC y AKT1.

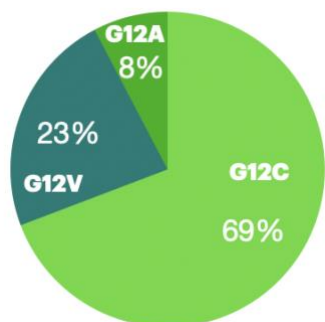
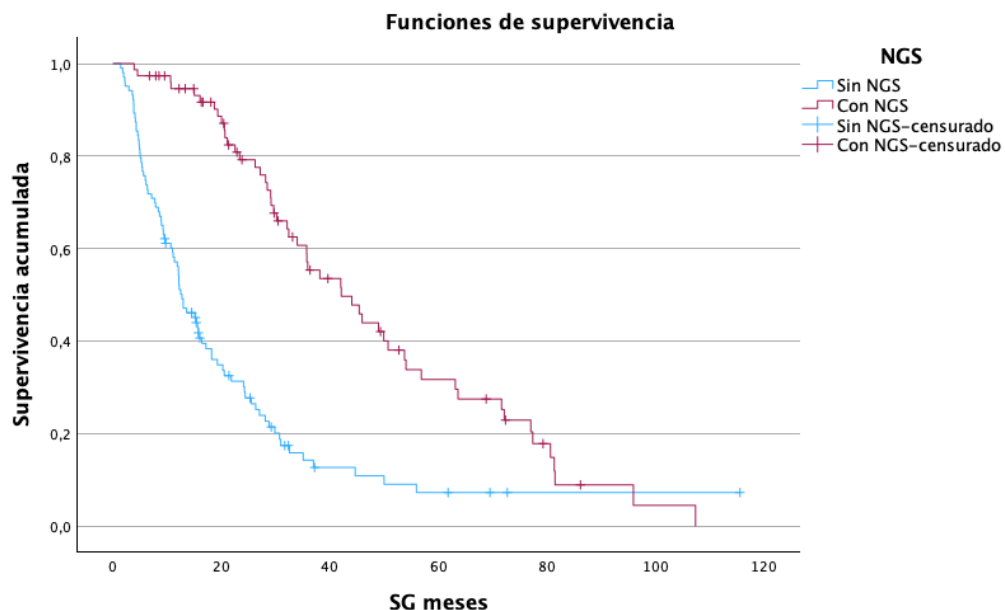


Figura 10. Mutaciones en KRAS por NGS.

10.7 Supervivencia global en NGS

La supervivencia global media (SGm) de toda la población fue de 33.06 meses (IC 95% 28.26-37.85 meses). Al determinar la SGm de la población sin secuenciación fue de 23.05 meses (IC 95% 16.73-29.37 meses) y para pacientes con secuenciación fue de 48.35 meses (IC 95% 41.28-55.41 meses), log-rank $p < 0.001$. Gráfica 1.



Gráfica 1: SGm - estimación de Kaplan-Meier en NGS

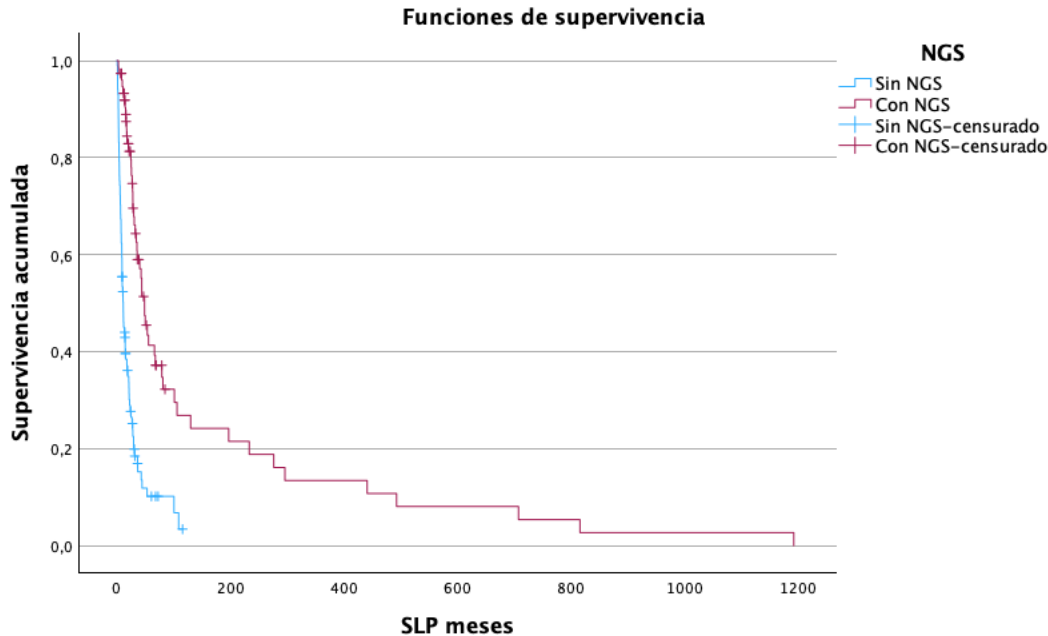
Variables en la ecuación							95.0% CI para Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
NGS	-1,111	,185	36,136	1	<,001	,329	,229	,473

Tabla 5. Variables en la ecuación, regresión de Cox para NGS.

Se realizó regresión de cox (Tabla 5), donde se determinó un HR 0.32 (IC 95% 0.23-0.48) con una $p < 0.001$.

10.8 Supervivencia libre de progresión en NGS

La supervivencia libre de progresión media (SLPm) de la población fue de 90.85 meses (IC 95% 49.9-131.7 meses), para los pacientes sin secuenciación la SLPm fue de 23.5 meses (IC 95% 16.7-30.1 meses) y para pacientes con secuenciación SLPm 158 meses (IC 95% 81.1-234.8 meses), log-rank $p < 0.001$. (Gráfica 2) Al realizar regresión de cox (tabla 6) se determinó un HR 0.28 (IC 95% 0.19-0.42) con una $p < 0.001$.



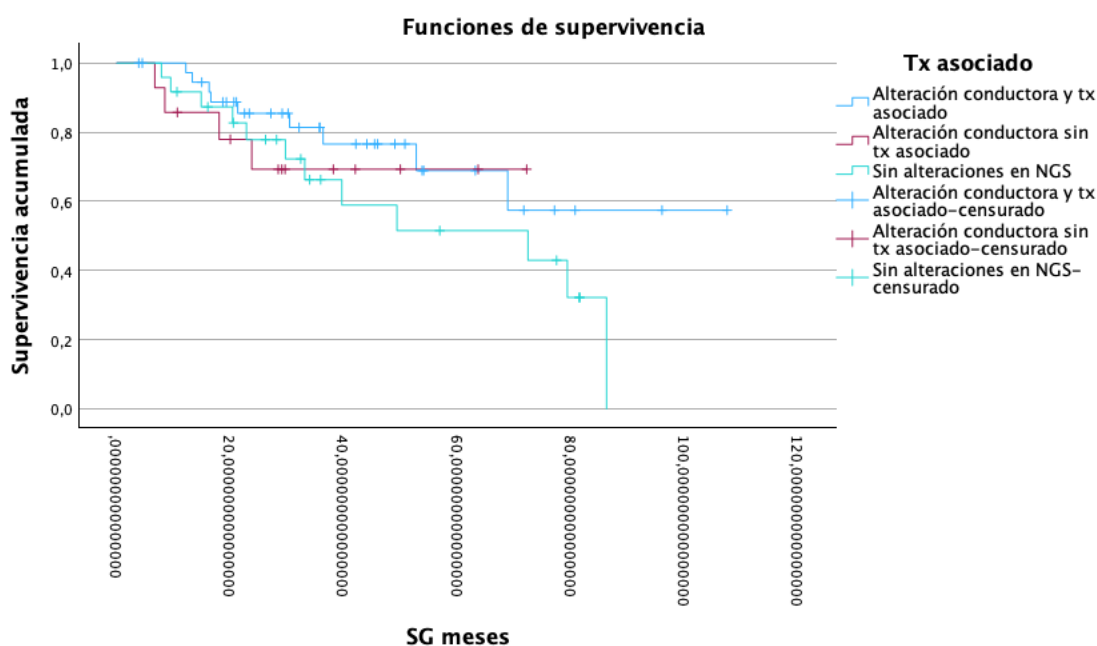
Gráfica 2: SLPm - estimación de Kaplan-Meier en NGS

Variables en la ecuación							95.0% CI para Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
NGS	-1,257	,197	40,807	1	<,001	,285	,194	,418

Tabla 6. Variables en la ecuación, regresión de Cox para NGS.

10.9 Supervivencia global en pacientes con NGS asociado al tratamiento

En los pacientes con secuenciación (n =76) se determino aquellos que tenian una alteración conductora y recibieron el tratamiento asociado a esta alteración (n=38, 50%) , pacientes con una alteración conductora y no recibieron el tratamiento asociado (n=14, 18.4%) y aquellos en los que a pesar de tener NGS no se detecto alguna alteración conductora (n=24, 31.6%). (Gráfica 3) La SGm para pacientes con alteración y tratamiento asociado fue de 78.9 meses (IC 95% 63.4-94.4), con alteración pero sin tratamiento asociado 54.5 meses (IC 95% 39.9-69 meses) y aquellos sin alteraciones conductoras 56 meses (IC 42.3-69.8 meses), sin significancia estadística con una p =0.297, por regresión de cox se determino un HR 0.80 (IC 0.57-1.12) con una p =0.203.



Gráfica 3: Estimación de Kaplan-Meier para el tratamiento asociado en pacientes con NGS

11. DISCUSIÓN

Las características demográficas de nuestra población concuerdan con lo reportado en estudios previos de la población mexicana (3, 5, 6). De los 179 pacientes, fueron 53.6% hombres, una relación hombre:mujer de 1.1:1 y la edad promedio al diagnóstico fue de 65.2 años, el principal factor de riesgo fue el tabaquismo en 75.9% de los casos, no se reportaron otros factores exposicionales, esto puede estar relacionado a la falta de interrogatorio, lo que lleva a subestimar otros factores de riesgo que pueden estar presentes en nuestra población. En cuanto a los sitios de metastásis se encontró mayor frecuencia en óseo 34.6% y en sistema nervioso central 21.8% respecto a lo reportado en otros estudios (5, 23), esto puede deberse al mayor acceso a los diferentes estudios de imagen para estadificación en nuestro centro.

De los pacientes con secuenciación de nueva generación, la edad media al diagnóstico fue de 62.7 años (mínimo de 27 y máximo de 90 años), sexo femenino de 46.1% y hombres en 53.9%, con predominio de adenocarcinoma en 85.5%, en comparación al resto de la población el 35.5% eran no fumadores y el 64.5% fumadores, datos similares a los reportados por el Dr. Arrieta et al en el 2019 (23).

En cuanto a la histología, los datos son compatibles con la descripción por orden de frecuencia con lo reportado a nivel mundial (13) con predominio de adenocarcinoma en 82%, seguido de células escamosas 11%, encontrando variedades histológicas poco frecuentes como adenoescamoso 2% y mucoepidermoide 1%. El carcinoma de células grandes se reportó en 2%, que al comparar con lo reportado en la literatura (12) este porcentaje es menor, probablemente asociado a la mejora en la técnica de inmunohistoquímica y molecular, que se ha visto reflejado con el menor número de esta variedad histológica.

Las mutaciones en nuestro estudio, realizada por inmunohistoquímica, PCR o FISH por el departamento de patología fue de EGFR 18%, KRAS 11%, ALK 3% y BRAFV600E en 1%, estas frecuencias concuerdan con lo descrito en población caucásica con EGFR en 5-15% (36) y el porcentaje de KRAS es menor a lo descrito en caucásico 20-30%, pero similar a lo reportado en población mexicana (5), ALK fue similar a lo descrito a nivel mundial (3-5%) (11).

El porcentaje de PD-L1 fue de 19% para aquellos con 0%, 46% para PD-L1 de 1-49% y 12% para 50% o más, a diferencia de lo reportado por Gelatti A et al en Brasil (37), en donde la mayor frecuencia es en pacientes con 0%, esto asociado a la variabilidad que existe para realizar la determinación de PD-L1.

El perfil mutacional determinado por NGS, si lo comparamos con los dos principales estudios en población mexicana en donde se utilizó NGS (23, 24), TP53 es la alteración predominante, seguida de EGFR y KRAS, en nuestra población las que siguen en frecuencia fue CDKN4 y ALK, a diferencia de los estudios del INCAN e INER (23, 24) en donde no se reportan, en nuestro estudio no se encontraron alteraciones en BRAF por medio de NGS.

Actualmente se recomienda que el perfil mutacional idealmente sea por NGS (11,26) para poder conocer las mutaciones con algún agente aprobado para una terapia blanco y las co-mutaciones que puedan ocasionar resistencia a las terapias (inmunoterapia) para poder realizar una mejor medicina personalizada. Si comparamos con los estudios moleculares individuales por PCR, FISH, inmunohistoquímica, etc el realizar NGS es rentable (33), pero a pesar de estos su uso en la práctica clínica es limitado. Son pocos los estudios en donde se ha comprobado su beneficio en la supervivencia global (31, 32) y nuestro estudio es el primero en México en donde demostramos el beneficio de su implementación en la supervivencia global, con una SGM 23.05 meses vs 48.35 meses para los secuenciados, HR 0.32 (IC 95% 0.23-0.48), $p < 0.001$, asociado esto a que nuestra cohorte se presentó un seguimiento de más de 5 años, se incluyen pacientes con NGS realizada no solo al diagnóstico, si no a la progresión de las diferentes líneas

de tratamiento, y como se vio en los pacientes con NGS el 50% tuvo acceso a la terapia blanco, lo que contribuye a que numericamente a que estos pacientes tengan una mejor SGm con 78.9 meses.

Las limitaciones que encontramos es que es un estudio retrospectivo observacional, que no incluimos los datos de otras maniobras que mejoran la supervivencia global, como radioterapia, cuidados paliativos o nutrición, y que a diferencia de los servicios de salud en México, nuestro centro cuenta con la posibilidad de brindar los diferentes tipos de tratamiento (quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida) y que los pacientes al tener un seguro de vida pueda tener acceso a ellos, lo que genera que al encontrar la mutación por NGS se le brinde al paciente el beneficio en supervivencia asociado al tratamiento.

La mejor manera de determinar esta información, es realizar un estudio retrospectivo en población mexicana, en donde se determinen las mutaciones al diagnóstico por NGS y con esta información decidir el mejor tratamiento e inclusive la inscripción a protocolos de investigación.

12. CONCLUSIONES

La características demograficas son similares a las reportadas en población mexicana, exepcto que encontramos mayor frecuencia de metastásis a nivel óseo y en sistema nervioso central.

El perfil mutacional por NGS es similar a lo reportado en población mexicana, con predominio de TP53, EGFR y KRAS.

La utilización de secuenciación de nueva generación en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se asocio a una mejora en la supervivencia global y en la supervivencia libre de progresión, con significancia estadística. Es necesario realizar un estudio retrospectivo para validar esta información.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
2. Cancer of the lung and Bronchus - Cancer stat facts [Internet]. SEER. [citado el 1 de julio de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
3. Arrieta, O., Zatarain-Barrón, Z. L., Aldaco, F., Barrón, F., Báez-Saldaña, R., Campos-Gómez, S., Trejo, R., & de la Garza, J. (2019). Lung Cancer in Mexico. *Journal of Thoracic Oncology : Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 14(10), 1695–1700.
4. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30.
5. Rodríguez-Lara, V., Ramírez-Tirado, L. A., Barrón, F., Zatarain-Barrón, Z. L., Flores-Estrada, D., & Arrieta, O. (2019). Characteristics of non-small cell lung cancer: Differences by sex and hormonal status in a Mexican population. *Salud Pública de México*, 61(3, may-jun), 265.
6. Alatorre, J. A., Campos-Gómez, S., de la Mora, E., Novick, D., Cruz, A., & Iglesias-Chiesa, J. M. (2020). Treatment Patterns and Costs Associated with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer in a Mexican Population: A Chart Review. *PharmacoEconomics - Open*, 4(2), 381–388.
7. Doll, R., & Hill, A. B. (1950). Smoking and Carcinoma of the Lung. *BMJ*, 2 (4682), 739–748.
8. Gallus, S. (2004). Smoking high tar cigarettes increases risk of death from lung cancer, but no differences in risk for smokers of very low, low and medium tar cigarettes. *Evidence-Based Healthcare*, 8(4), 207–209.
9. Jha, P., Ramasundarahettige, C., Landsman, V., Rostron, B., Thun, M., Anderson, R. N., McAfee, T., & Peto, R. (2013). 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*, 368(4), 341–350.
10. Bruce, N., Dherani, M., Liu, R., Hosgood, H. D., Sapkota, A., Smith, K. R., Straif, K., Lan, Q., & Pope, D. (2015). Does household use of biomass fuel cause lung cancer? A systematic review and evaluation of the evidence for the GBD 2010 study. *Thorax*, 70(5), 433–441.
11. NCCN Clinical Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2023
12. Zheng, M. (2016). Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 25(3), 447–468.
13. The MD Anderson Manual of Medical Oncology, 4e Hagop M. Kantarjian, Robert A. Wolff y Alyssa G. Rieber; McGraw Hill, 2022
14. Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., Haluska, F. G., Louis, D. N., Christiani, D. C., Settleman, J., & Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness

- of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England Journal of Medicine*, 350(21), 2129–2139.
15. Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Aisner, D. L., Arcila, M. E., Beasley, M. B., Bernicker, E. H., Colasacco, C., Dacic, S., Hirsch, F. R., Kerr, K., Kwiatkowski, D. J., Ladanyi, M., Nowak, J. A., Sholl, L., Temple-Smolkin, R., Solomon, B., Souter, L. H., Thunnissen, E., Tsao, M. S., ... Yatabe, Y. (2018). 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. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 142(3), 321–346. [h](#)
 16. Pawelczyk, K., Piotrowska, A., Ciesielska, U., Jablonska, K., Gletzel-Plucinska, N., Grzegorzolka, J., Podhorska-Okolow, M., Dziegiel, P., & Nowinska, K. (2019). Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological Factors and Diagnostic Markers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4).
 17. Kris, M. G., Johnson, B. E., Berry, L. D., Kwiatkowski, D. J., Iafrate, A. J., Wistuba, I. I., Varella-Garcia, M., Franklin, W. A., Aronson, S. L., Su, P. F., Shyr, Y., Camidge, D. R., Sequist, L. v., Glisson, B. S., Khuri, F. R., Garon, E. B., Pao, W., Rudin, C., Schiller, J., Bunn, P. A. (2014). Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*, 311(19), 1998–2006.
 18. Skoulidis, F., & Heymach, J. v. (2019). Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*, 19(9), 495–509.
 19. Jordan, E. J., Kim, H. R., Arcila, M. E., Barron, D., Chakravarty, D., Gao, J., Chang, M. T., Ni, A., Kundra, R., Jonsson, P., Jayakumaran, G., Gao, S. P., Johnsen, H. C., Hanrahan, A. J., Zehir, A., Rekhtman, N., Ginsberg, M. S., Li, B. T., Yu, H. A., ... Riely, G. J. (2017). Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discovery*, 7(6), 596–609.
 20. Frampton, G. M., Ali, S. M., Rosenzweig, M., Chmielecki, J., Lu, X., Bauer, T. M., Akimov, M., Bufill, J. A., Lee, C., Jentz, D., Hoover, R., Ou, S.-H. I., Salgia, R., Brennan, T., Chalmers, Z. R., Jaeger, S., Huang, A., Elvin, J. A., Erlich, R., ... Miller, V. A. (2015). Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery*, 5(8), 850–859.
 21. Yuan, M., Huang, L.-L., Chen, J.-H., Wu, J., & Xu, Q. (2019). The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 4(1), 61.
 22. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. (2014). *Nature*, 511(7511), 543–550.
 23. Hernández-Pedro, N., Soca-Chafre, G., Alaez-Versón, C., Carrillo-Sánchez, K., Avilés-Salas, A., Vergara, E., & Arrieta, O. (2019). Mutational profile by targeted next generation sequencing of non-small cell lung cancer in the Mexican population. *Salud Pública de México*, 61(3, may-jun), 308–317.

24. Sánchez-Ríos CP, Flores-Soto MR, Rodríguez-Cid JR, et al. Perfil molecular tumoral del cáncer pulmonar medido por secuenciación de nueva generación. *Neumol Cir Torax*. 2020;79(1):17-25.
25. Barlesi, F., Mazieres, J., Merlio, J. P., Debieuvre, D., Mosser, J., Lena, H., Ouafik, L., Besse, B., Rouquette, I., Westeel, V., Escande, F., Monnet, I., Lemoine, A., Veillon, R., Blons, H., Audigier-Valette, C., Bringuier, P. P., Lamy, R., Beau-Faller, M., ... Zalcman, G. (2016). 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 (London, England)*, 387(10026), 1415–1426.
26. Lazzari, C., Bulotta, A., Cangi, M. G., Bucci, G., Pecciarini, L., Bonfiglio, S., Lorusso, V., Ippati, S., Arrigoni, G., Grassini, G., Doglioni, C., & Gregorc, V. (2020). Next Generation Sequencing in Non-Small Cell Lung Cancer: Pitfalls and Opportunities. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(12).
27. Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*, 61(2).
28. Gagan, J., & van Allen, E. M. (2015). Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Medicine*, 7(1), 1–10.
29. Yu, H. A., Suzawa, K., Jordan, E., Zehir, A., Ni, A., Kim, R., Kris, M. G., Hellmann, M. D., Li, B. T., Somwar, R., Solit, D. B., Berger, M. F., Arcila, M., Riely, G. J., & Ladanyi, M. (2018). Concurrent Alterations in EGFR-Mutant Lung Cancers Associated with Resistance to EGFR Kinase Inhibitors and Characterization of MTOR as a Mediator of Resistance. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 24(13), 3108–3118.
30. Mateo, J., Chakravarty, D., Dienstmann, R., Jezdic, S., Gonzalez-Perez, A., Lopez-Bigas, N., Ng, C. K. Y., Bedard, P. L., Tortora, G., Douillard, J. Y., van Allen, E. M., Schultz, N., Swanton, C., André, F., & Puzstai, L. (2018). A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(9), 1895–1902.
31. Al-Ahmadi, A., Ardeshir-Larijani, F., Fu, P., Cao, S., Lipka, M. B., Dowlati, A., & Bruno, D. S. (2021). Next Generation Sequencing of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Utilization Based on Race and Impact on Survival. *Clinical Lung Cancer*, 22(1), 16-22.e1.
32. Aggarwal, C., Marmarelis, M. E., Hwang, W.-T., Scholes, D. G., McWilliams, T., Singh, A. P., Sun, L., Kosteva, J. A., Costello, M. R., Cohen, R. B., Langer, C. J., Gabriel, P. E., Shulman, L. N., Thompson, J. C., & Carpenter, E. L. (2022). Association of comprehensive molecular genotyping and overall survival in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *40(16_suppl)*, 9022–9022.
33. Pennell, N. A., Mutebi, A., Zhou, Z.-Y., Ricculli, M. L., Tang, W., Wang, H., Guerin, A., Arnhart, T., Dalal, A., Sasane, M., Wu, K. Y., Culver, K. W., & Otterson, G. A. (2019). Economic Impact of Next-Generation Sequencing

- Versus Single-Gene Testing to Detect Genomic Alterations in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Using a Decision Analytic Model. *JCO Precision Oncology*, 3(3), 1–9.
34. Arrieta, O., Lazcano, E., Arrieta, O., & Lazcano, E. (2019). Cáncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. *Salud Pública de México*, 61(3), 217–218.
 35. Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(12), 1373–1379.
 36. Li, K., Yang, M., Liang, N., & Li, S. (2017). Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution. *Oncology Reports*, 37(3), 1347–1358.
 37. Gelatti, A. C. Z., Cordeiro de Lima, V. C., Freitas, H., Werutsky, G., Gaiger, A. M., Klock, C., Viola, P. P., Shiang, C., de Macedo, M. P., Lopes, L. F., de Marchi, P., Albino da Silva, E. C., Moura, F., Borges, G., Zaffaroni, F., Nunes Filho, P. R., Araujo, L. H., Mascarenhas, E., Mathias, C., ... Zukin, M. (2020). Real-World Prevalence of PD-L1 Expression Among Tumor Samples From Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, 21(6), e511–e515.