

**CARACTERIZACIÓN DE LAS MUTACIONES ALK, EGFR, KRAS Y EXPRESIÓN DE PDL-1 EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA EN EL DEPARTAMENTO DE BOLÍVAR ENTRE 2020 Y 2023**

**DIANA CAROLINA ROCHA MORA**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS**

**ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL**

**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

**AÑO 2024**

**CARACTERIZACIÓN DE LAS MUTACIONES ALK, EGFR, KRAS Y EXPRESIÓN DE PDL-1 EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA EN EL DEPARTAMENTO DE BOLÍVAR ENTRE 2020 Y 2023**

**DIANA CAROLINA ROCHA MORA**

**ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL**

**TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE**

**CIRUJANO GENERAL**

**TUTOR**

**CARLOS REMOLINA MD. CIRUJANO DE TÓRAX**

**ASESOR EPIDEMIOLÓGICO**

**ENRIQUE RAMOS MD. ESP. EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DEL SINÚ SECCIONAL CARTAGENA**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS**

**ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL**

**CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.**

**AÑO 2024**

**Nota de aceptación**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Presidente del jurado**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Jurado**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

**Jurado**

**Cartagena, D. T y C., mes de 2024**

*Cartagena de Indias D. T. y C. 28 de Mes Junio de 2024*

*Doctor*

*RICARDO PEREZ SAENZ*

*Director de Investigaciones*

*UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM*

*SECCIONAL CARTAGENA*

*Ciudad*

*Respetado Doctor:*

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **CARACTERIZACIÓN DE LAS MUTACIONES ALK, EGFR, KRAS Y EXPRESIÓN DE PDL1 EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA EN EL DEPARTAMENTO DE BOLÍVAR ENTRE 2020 Y 2023**, realizado por elestudiante **Diana Carolina Rocha Mora**, para optar el título de **Especialista en Cirugía General.** A continuación, se relaciona la documentación entregada:

* Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
* Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
* Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Diana Carolina Rocha Mora**

CC: 1.014.219.926

*Programa de Cirugía General*

*Cartagena de Indias D. T. y C. 28 de Mes junio de 2024*

*Doctor*

*RICARDO PEREZ SAENZ*

*Director de Investigaciones*

*UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM*

*SECCIONAL CARTAGENA*

*Ciudad*

*Respetado Doctor:*

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **CARACTERIZACIÓN DE LAS MUTACIONES ALK, EGFR, KRAS Y EXPRESIÓN DE PDL1 EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA EN EL DEPARTAMENTO DE BOLÍVAR ENTRE 2020 Y 2023**, realizado por elestudiante **Diana Carolina Rocha Mora**, para optar el título de **Especialista en Cirugía General,** bajo l**a** asesoría del **Dr. Carlos Emilio Remolina,** y asesoría metodológica de**l Dr Enrique Ramos.** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Diana Carolina Rocha Mora**

CC: 1.014.219.926

*Programa de Cirugía General*

Contenido

[DEDICATORIA 8](#_Toc169315564)

[AGRADECIMIENTOS 8](#_Toc169315565)

[CHARACTERIZATION OF ALK, EGFR, KRAS MUTATIONS AND PDL1 EXPRESSION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE DEPARTMENT OF BOLÍVAR BETWEEN 2020 AND 2023 9](#_Toc169315566)

[RESUMEN 9](#_Toc169315567)

[SUMMARY 10](#_Toc169315568)

[INTRODUCCIÓN 11](#_Toc169315569)

[PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 13](#_Toc169315570)

[JUSTIFICACIÓN 15](#_Toc169315571)

[OBJETIVOS 17](#_Toc169315572)

[OBJETIVO GENERAL DE INVESTIGACIÓN 17](#_Toc169315573)

[OBJETIVOS ESPECÍFICOS 17](#_Toc169315574)

[METODOLOGÍA 18](#_Toc169315575)

[TIPO DE DISEÑO: 19](#_Toc169315576)

[FUENTES DE LA INFORMACIÓN 19](#_Toc169315577)

[INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN. 19](#_Toc169315578)

[POBLACIÓN 20](#_Toc169315579)

[POBLACIÓN MARCO O REFERENCIA 20](#_Toc169315580)

[POBLACIÓN DE ESTUDIO 20](#_Toc169315581)

[POBLACIÓN SUJETA DE ESTUDIO 20](#_Toc169315582)

[CRITERIOS DE SELECCIÓN 21](#_Toc169315583)

[CRITERIOS DE INCLUSIÓN: 21](#_Toc169315584)

[CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 21](#_Toc169315585)

[CONSIDERACIONES ÉTICAS 22](#_Toc169315586)

[MARCO TEÓRICO 23](#_Toc169315587)

[EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN 24](#_Toc169315588)

[Tipos de cáncer de pulmón 25](#_Toc169315589)

[Carcinoma de células escamosas 26](#_Toc169315590)

[Adenocarcinoma 26](#_Toc169315591)

[FACTORES DE RIESGO 27](#_Toc169315592)

[DIAGNOSTICO 28](#_Toc169315593)

[BIOMARCADORES 28](#_Toc169315594)

[RECEPTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR) 29](#_Toc169315595)

[REORDENAMIENTO DE LA QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK) 30](#_Toc169315596)

[HOMÓLOGO DEL ONCOGÉN VIRAL DEL SARCOMA DE KIRSTEN RAT (KRAS) 31](#_Toc169315597)

[REORDENAMIENTO DEL GEN ROS-1 (PROTOONCOGÉN ROS1) 31](#_Toc169315598)

[PUNTO DE MUERTE PROGRAMADA EN EL LIGANDO-1 (PDL-1) 31](#_Toc169315599)

[MUTACIONES PUNTUALES EN EL PROTOONCOGÉN BRAF 31](#_Toc169315600)

[AMPLIFICACIONES DE TRANSICIÓN MESENQUIMAL EPITELIAL(MET) 32](#_Toc169315601)

[TRATAMIENTO 32](#_Toc169315602)

[ANÁLISIS ESTADÍSTICO 36](#_Toc169315603)

[RESULTADOS 37](#_Toc169315604)

[CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS 37](#_Toc169315605)

[CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS 37](#_Toc169315606)

[CARACTERÍSTICAS MOLECULARES 38](#_Toc169315607)

[DISCUSIÓN 41](#_Toc169315608)

[CONCLUSIONES 45](#_Toc169315609)

[TABLAS 46](#_Toc169315610)

[BIBLIOGRAFÍA 54](#_Toc169315611)

# DEDICATORIA

# AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres y hermana por su amor y apoyo incondicional, a mis maestros por su paciencia y enseñanzas, a mis compañeros y amigos por compartir conmigo este camino y a mis pacientes porque permitieron que me convirtiera en Cirujana y mejor ser humano

# CHARACTERIZATION OF ALK, EGFR, KRAS MUTATIONS AND PDL1 EXPRESSION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN THE DEPARTMENT OF BOLÍVAR BETWEEN 2020 AND 2023

Rocha Mora Diana Carolina. (1)

Remolina Medina Carlos Emilio (2)

Ramos Clason. Enrique Carlos (3)

(1) Médico. Residente IV año Cirugía General. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

(2) Médico-Especialista Cirugía de Tórax . Biotorax. Asesor Disciplinario

(3) Medico. Esp. Estadística Aplicada M.Sc. Salud pública. Asesor Metodológico. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.

# RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una mayor incidencia en hombres. Según GLOBOCAN, en Colombia la incidencia es de 13.3 en hombres y 8.2 en mujeres, siendo la región Caribe y el departamento de Bolívar áreas de alta incidencia. La identificación de mutaciones genéticas como EGFR, ALK y PDL1 es fundamental, ya que orientan el tratamiento y mejoran los resultados en los pacientes.

**Objetivos:** Describir las características demográficas, histopatológicas, biología molecular tumoral y estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña atendidos entre enero de 2020 y diciembre de 2023 en diferentes centros de atención en el departamento de Bolívar.

**Métodos:** estudio observacional descriptivo transversal prospectivo

**Resultados:** Se evaluaron un total de 115 historias clínicas de pacientes con cáncer de pulmón célula no pequeña desde enero de 2020 a diciembre de 2023, confirmadas mediante inmunohistoquímica y pruebas genéticas. El análisis demográfico reveló una distribución equitativa de género, con una edad media de 66,7 años. La mayoría de los pacientes vivían en zonas urbanas y habían consumido tabaco previamente. El adenocarcinoma fue la histología predominante, especialmente en mujeres. La mayoría de los tumores se localizaron en el lóbulo superior derecho (47%) y la mayoría de los pacientes se encontraban en estadio IV según el sistema TNM (72,1%). Las pruebas moleculares revelaron mutaciones comunes en EGFR (24,4%), ALK (7,35%) y KRAS (1,4%), algunas de las cuales estaban asociadas con PDL-1.

**Conclusiones:** Este estudio destaca la importancia de la caracterización molecular para mejorar el manejo del cáncer de pulmón, destacando la prevalencia de mutaciones y la necesidad de estrategias diagnósticas tempranas.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón de células no pequeñas, epidemiología, incidencia, mortalidad, supervivencia, etiología, factores de riesgo, pruebas de EGFR, ALK, KRAS, PDL-1, mutaciones**.**

# SUMMARY

**Introduction:** Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, with a higher incidence in men. According to GLOBOCAN, in Colombia the incidence is 13.3 in men and 8.2 in women, with the Caribbean region and the department of Bolívar being areas of high incidence. Identification of genetic mutations such as EGFR, ALK and PDL1 is essential as they guide treatment and improve patient outcomes. The detection of these mutations makes it possible to administer specific therapies, using the mutations as predictive indicators of the response to treatment.

**Objective:**  This study aimed to describe the demographic, histopathological, molecular tumor biology, and phenotypic characteristics of patients with non-small cell lung cancer between January 2020 and December 2023 in various centers in the Bolívar department.

**Methods:** Prospective cross-sectional descriptive observational study

**Results:** A total of 115 clinical histories were evaluated from January 2020 to December 2023, patients with non-small cell lung cancer confirmed by immunohistochemistry and genetic tests. The demographic analysis revealed an equitable distribution of gender, with a median age of 66.7 years. The majority of patients lived in urban areas and had previous tobacco use. Adenocarcinoma was the predominant histology, especially in women. Most tumors were located in the superior right lobe (47%), and most patients were in stage IV according to the TNM system (72.1%). Molecular tests revealed common mutations in EGFR (24.4%), ALK (7.35%), and KRAS (1.4%), some of which were associated with PDL-1.

**Conclusions:** The study emphasizes the importance of molecular characterization for improving lung cancer management and the need for early diagnostic strategies

**Key words:** non-small-cell lung cancer, lung cancer, epidemiology, incidence, mortality, survival, aetiology, risk factors, testing EGFR,ALK,KRAS,PDL-1, mutations

# INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más comunes y una de las causas principales de muerte a nivel global. En 2020, el cáncer de pulmón fue diagnosticado en 2.2 millones de personas y resultó en 1.7 millones de muertes en todo el mundo, siendo la principal causa de muerte por cáncer, especialmente en hombres. En Colombia, GLOBOCAN informa una tasa de incidencia ajustada por edad de 13.3 por cada 100,000 habitantes en hombres y 8.2 en mujeres. (1) Según el informe de la cuenta de alto costo, en 2020 la prevalencia fue de 8.96 por cada 100,000 habitantes, con la mayoría de los casos en la región central y Bogotá D.C., sumando un 60.9% del total nacional. En la región Caribe, la prevalencia fue de 671 casos por cada 100,000 habitantes y en Bolívar, un índice ajustado de 7.84. La mortalidad ajustada fue de 2.70, representando un significativo problema de salud pública. (2)

El cáncer de pulmón se clasifica en dos grandes grupos histológicos: el cáncer de células pequeñas y el de células no pequeñas, siendo este último el más común y abarcando casi el 75% de los casos. Este se subdivide en adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma escamoso. Estos tumores presentan un pronóstico de supervivencia limitado debido a la baja eficacia de los tratamientos y a la resistencia tumoral, tanto intrínseca como adquirida, lo que complica la obtención de resultados positivos en su tratamiento.(3)

El consumo de tabaco es reconocido como uno de los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de cáncer de pulmón. No obstante, hay un grupo minoritario de pacientes en los que otros factores, como los genéticos, hormonales, la exposición a biomasas y al humo de leña, también juegan un papel crucial (4) La genética ha cobrado especial relevancia al permitir la identificación de diversos genes mutados asociados a esta patología, destacando entre ellos EGFR, ALK y PDL1. El conocimiento de estas mutaciones es crucial para los afectados por cáncer de pulmón, dado que la genotipificación puede orientar el tratamiento y tener un impacto significativo en el pronóstico de la enfermedad. (4)

Es importante destacar que, a nivel local en el departamento de Bolívar, a pesar de la alta incidencia de pacientes con este diagnóstico, no existen estudios que reflejen las características sociodemográficas y los perfiles mutacionales de nuestra población, ni se dispone de información detallada sobre el tema. A nivel nacional, la información disponible es limitada.

La carencia de información sobre este asunto resulta en un vacío de conocimiento; por tanto, se propone realizar el primer estudio en la costa Caribe, particularmente en el departamento de Bolívar. Este estudio buscará proporcionar una perspectiva más amplia sobre la población actual, contribuir con datos significativos y fomentar investigaciones más extensas, así como el desarrollo de estrategias de tratamiento precisas y adecuadas para pacientes con cáncer de pulmón.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer constituye una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con el cáncer de pulmón como la causa más común de decesos por esta enfermedad;(5) La CAC reportó en 2021 un total de 4,568 casos de cáncer de pulmón, tanto in situ como invasivos, para ambos géneros. Además, se observó un aumento significativo en la prevalencia del cáncer de pulmón a nivel nacional, de 5,64 en 2015 a 8,96 en 2020 por cada 100.000 habitantes. (5)

El pronóstico y la mortalidad del cáncer de pulmón están estrechamente relacionados con la detección temprana y el tratamiento adecuado. El tipo histológico más común en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas representa el 85 % de los casos, y en Colombia, aproximadamente el 87,5 %.(6) (7)

La detección precoz de esta enfermedad puede reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en hasta un 20%, tal como indica el National Lung Screening Trial con el uso de tomografías computarizadas de tórax de baja dosis; (6) En estudios nacionales, se ha observado que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, lo que resalta la necesidad de implementar estrategias para una detección temprana a través de un cribado inicial. (7)

En los Estados Unidos, la tasa de supervivencia del cáncer de pulmón de células no pequeñas es baja, con una tasa de supervivencia del 68 % en pacientes en estadio IB y una tasa de supervivencia del 0 al 10 % en el estadio IVA-IVB. La incidencia es baja en los menores de 40 años y aumenta gradualmente, con un máximo del 90% en los mayores de 55 años. (6); En Arabia, el adenocarcinoma es el subtipo más común, seguido del carcinoma escamoso con un 19%.(8); En Brasil, el adenocarcinoma es el subtipo más común, con el 76% de los pacientes diagnosticados en estadio IV, seguido del estadio III con un 10,7%, el estadio II con un 3,3% y el estadio I con un 1,5%.(9); En el contexto nacional, los estudios revelan que el adenocarcinoma es el subtipo histológico más común, representando el 74%, le sigue escamo celular con un 18%, y el carcinoma de células grandes con un 3,1%. Además, se ha diagnosticado a la mayoría de los pacientes en una etapa avanzada: IV 78%, III 9,4% II 3,6 y I solo el 3,1%(7)

Actualmente, se reconocen diversos factores que contribuyen al desarrollo del cáncer de pulmón. El tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo, pero las mutaciones genéticas también juegan un rol crucial en el tratamiento. Estas mutaciones son predictivas de la respuesta a los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en pacientes con alteraciones genéticas específicas como EGFR, ALK, ROS1 y NTRK. De manera similar, los inhibidores de control inmunitario (ICI) muestran potencial para ser beneficiosos en terapias personalizadas.(6,7)

Las mutaciones conductoras incluyen el receptor de crecimiento epidérmico (EGFR), la quinasa de linfoma anaplásico (ALK) y el ligando 1 de muerte programada (PDL-1). Asimismo, se ha observado que la expresión de PDL-1, junto con mutaciones genéticas inactivantes como TP53 y otras alteraciones, se correlaciona positivamente con una mayor supervivencia global en comparación con aquellos casos con expresión negativa de PDL-1.(3,10)

En América Latina, se ha observado una frecuencia de mutaciones en NSCLC de EGFR del 33.2% y KRAS del 16.6%, asociadas de manera independiente con la histología de adenocarcinoma y la edad avanzada, presentando una tasa de respuesta del 62% a los inhibidores de tirosina quinasa.(10) No obstante, es importante mencionar que, siendo una enfermedad de interés público en el Departamento de Bolívar, no existe bibliografía específica de esta región.

Asimismo, estas mutaciones tienen características significativas a nivel global, las cuales deben ser comprendidas para ofrecer un tratamiento adecuado. Es crucial considerar que el manejo debe ser personalizado, con el fin de proporcionar una terapia enfocada a cada paciente

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN PIKO

¿Cuáles son las características de las mutaciones de EGFR, ALK, KRAS y la expresión PDL-1 en el departamento de Bolívar comparadas con el estándar global para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas?

# JUSTIFICACIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el tipo más común y dentro de las mutaciones genéticas prevalentes, EGFR destaca con un 46% en el sur de Asia, 6% en América del Sur y 9% en América del Norte. A pesar de la falta de estudios recientes en América Latina, un estudio de 2011 incluyó a 1150 pacientes de diversas nacionalidades (Argentina, México, Colombia, Perú, Panamá), revelando una tasa de mutación de EGFR del 26% en la población general y del 15% en caucásicos. Este estudio también encontró una mayor frecuencia de mutación en pacientes de raza negra (35,7%) en comparación con no negros (64,2%), con un 32% de la población presentando la mutación EGFR, de los cuales el 48% tenía deleción en el exón 19 y el 49% mutación en el exón 21. Estos hallazgos son consistentes con poblaciones de Asia y Europa. En Colombia, el 89 % de los casos presentó mutación EGFR, predominando la deleción del exón 19 en un 54 % y la mutación en KRAS en un 35 % (11) La secuenciación directa de ADN es el estándar de oro para el análisis de estas mutaciones, aunque puede dar falsos negativos si la muestra tiene baja celularidad tumoral. Las pruebas de PCR en tiempo real, aprobadas por la FDA, ofrecen una alta sensibilidad y pueden realizarse rápidamente en pequeñas muestras de tejido. Sin embargo, las pruebas genómicas múltiples, como los paneles mutacionales, solo detectan mutaciones conocidas activas y no identifican nuevas mutaciones o aquellas por inactivación. (12)

Conocer el tipo de mutación es crucial, como en el caso del gen EGFR: la deleción en el exón 19 o la mutación puntual en el exón 21 indican sensibilidad a los inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Esta información permite predecir una respuesta favorable al tratamiento con TKI. Por otro lado, una mutación en el exón 20 sugiere resistencia a estos fármacos. Entender estas diferencias es fundamental para mejorar la eficacia del tratamiento y personalizar la terapia sistémica en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña.(12)

El perfil mutacional de la población colombiana aún no se ha explicado de manera extensa, considerando que las diversas mutaciones tienen un impacto significativo en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón. Un estudio anterior describió las mutaciones de NSCLC en habitantes del interior del país, reportando una prevalencia de mutaciones en EGFR del 21%, reordenamientos de ALK en el 4.6%, y una coexistencia de mutaciones en EGFR y ALK. Además, la expresión de PDL-1 se midió en solo el 9% de los individuos estudiados.(7) Sin embargo, aún se desconocen las mutaciones presentes y su comportamiento en la población del departamento de Bolívar.

En este estudio realizamos un perfil mutacional, teniendo en cuenta que en nuestro país hay una carencia de fármacos para algunas mutaciones conductoras y hay presencia de algunos de reciente aval lo cual limita un adecuado abordaje diagnóstico molecular y por ende el tratamiento dirigido teniendo en cuenta que ya se presenta incluso resistencia a ciertos fármacos requiriéndose una adecuada comprensión del cáncer de pulmón en la población de Bolívar.

Teniendo en cuenta que no hay información amplia que nos permita saber el comportamiento biológico del cáncer de pulmón en nuestra población y este es el primer paso para generar un conocimiento claro y real del estado actual de nuestros pacientes y posibles beneficios terapéuticos a futuro.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL DE INVESTIGACIÓN

DETERMINAR LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS MUTACIONES ALK, EGFR, ROSS, KRAS Y EXPRESIÓN DE PDL1 EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA EN EL DEPARTAMENTO DE BOLÍVAR ENTRE 2020 Y 2023

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el perfil sociodemográfico de cada tipo de mutación según las características del paciente: tabaquismo y edad y tipo histológico
2. Describir patologías asociadas al cáncer pulmonar
3. Describir la frecuencia de las mutaciones según el subtipo histológico del cáncer pulmonar
4. Determinar la frecuencia de presentación en cada tumor

# METODOLOGÍA

Inicialmente, se llevó a cabo una revisión de la literatura sobre el diagnóstico del cáncer de pulmón tanto en Colombia como a nivel mundial. Posteriormente, se procedió a la caracterización, al análisis del perfil mutacional y al estudio demográfico de la población incluida en la base de datos recopilada entre los años 2020 y 2023. El enfoque principal del estudio fue un método observacional descriptivo transversal prospectivo, en el cual se detallaron diversas variables clínico-imagenológicas, demográficas, histopatológicas, de biología molecular tumoral y de estadificación. Este análisis se basó en la información obtenida de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP) tratados por BioTorax durante el periodo mencionado.

La información se recolectó mediante un formulario electrónico en la plataforma, y los datos fueron revisados y validados por el equipo de monitoreo de la Universidad del Sinú.

## TIPO DE DISEÑO:

ESTUDIO OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO TRASVERSAL PROSPECTIVO.

## FUENTES DE LA INFORMACIÓN

La información será suministrada por la base de datos de Biotorax S.A., grupo de cirugía torácica, correspondiente a los pacientes atendidos desde el año 2020 hasta el 2023 en el departamento de Bolívar.

## INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN.

Los datos se obtendrán de la base de datos de Biotorax del periodo 2020 a 2023. Se elaborará una matriz de datos que será diligenciada de manera minuciosa y cronológica, documentando los eventos relevantes en relación con la historia clínica de los pacientes que han sido o están siendo controlados actualmente.

Inicialmente, se identificarán todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas que hayan sido evaluados, y se procederá a verificar que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, revisando los datos registrados en las historias clínicas.

## POBLACIÓN

POBLACIÓN MARCO O REFERENCIA: Personas mayores de 18 años diagnosticadas mediante inmunohistoquímica con Cáncer de pulmón no pequeñas células en el departamento de Bolívar

 POBLACIÓN DE ESTUDIO:

La población objeto está compuesta por personas mayores de 18 años con diagnostico mediante inmunohistoquímica de Cáncer de pulmón célula no pequeña célula atendidos por Biotorax 2020-2023.

Los datos fueron extraídos de la base de datos que fue recolectada por Biotorax acerca de todos los pacientes que manejan en el departamento de Bolívar.

Los datos se encuentran almacenados en el drive, de estos datos se tomaron los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de célula no pequeña al momento de iniciar el análisis estadístico y que cumplían con los criterios de inclusión establecidos.

Para garantizar la seguridad de los datos se realizaron dos copias de seguridad de la base de datos una copia en el disco duro del computador principal donde se llevó a cabo el análisis estadístico y otra en el drive donde se organizaba y alimentaba la base de datos con los ingresos de nuevos pacientes con el diagnostico a los cuales se les realizaba la prueba mutacional

POBLACIÓN SUJETA DE ESTUDIO: Personas mayores de 18 años diagnosticadas mediante inmunohistoquímica con Cáncer de pulmón no célula pequeña a quienes se les identifica mutación genética durante los años 2020-2023 que cumplan con los siguientes criterios de selección:

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 18 años.

- Pacientes diagnosticados mediante inmunohistoquímica con cáncer de pulmón

-Pacientes a quienes se les realizó identificación de mutación genética.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente con cáncer de pulmón de pequeña célula

- Historias clínicas cuya calidad no permitía recopilar la información

- Variantes de tumores neuroendocrinos, sarcomas, mesoteliomas malignos y carcinosarcomas

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la resolución 8430 de 1993, se clasifica esta investigación como sin riesgo. Esto se debe a que el estudio no involucra intervenciones ni modificaciones en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los sujetos participantes.

Los datos se manejaron con estricta confidencialidad.

No se alteraron los datos ya registrados por ninguna razón, y en caso de ausencia de datos irrecuperables de las historias clínicas, se excluía al paciente del estudio.

Se obtuvo el consentimiento de Biotorax para recopilar datos de las historias clínicas, analizarlos y publicar los resultados y el nombre de la entidad en el contexto de la investigación.

# MARCO TEÓRICO

El cáncer de pulmón representa la causa más común de muerte por cáncer a nivel global, con una incidencia y prevalencia en ascenso que varía entre países y, en Colombia, entre regiones; en 2020, se estimaron 1.7 millones de muertes a nivel mundial.(1) Este tipo de cáncer afecta la tráquea, los bronquios y el parénquima pulmonar. Es crucial determinar su localización y el compromiso de los ganglios linfáticos para establecer la extensión de la enfermedad y su estadificación, lo que a su vez permite evaluar la viabilidad de un tratamiento quirúrgico y el pronóstico del paciente.

En 2009, la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) propuso en la séptima edición del TNM un mapa ganglionar que clasifica los ganglios hiliares, peribronquiales, ipsilaterales e intrapulmonares como N1; los ganglios mediastinales ipsilaterales como N2; y los mediastinales contralaterales como N3. Además, se incluyó el compromiso a distancia y de pleura, correspondiente a metástasis.(13)

#### Criterios de la clasificación TNM del carcinoma de pulmón (adaptado del College of American Pathologists) 2018(14)

|  |  |
| --- | --- |
| Criterios de la clasificación TNM del carcinoma de pulmón |  |
| **Tumor primario (pT)** |  |
| • pTx: no se puede valorar el tumor primario o tumor en citología, pero que no se observa con técnicasde imagen o broncoscopia.• pT0: ausencia de evidencia de tumor primario.• pTis: carcinoma in situ.• SCIS: carcinoma epidermoide in situ.• AIS: adenocarcinoma in situ (patrón lepídico puro, 3cm o menos de diámetro máximo).• pT1: tumor de 3cm o menos de diámetro máximo, sin invasión del bronquio principal.• pT1mi: adenocarcinoma mínimamente invasivo (3cm o menos de diámetro con foco invasivo de5mm o menos).• pT1a: tumor de 1cm o menos.• pT1b: tumor mayor de 1cm e igual o menor de 2cm.• pT1c: tumor mayor de 2cm e igual o menor de 3cm.• pT2: tumor mayor de 3cm y menor o igual a 5cm, o tumor con afectación del bronquio principal, pero no dela Carina; invasión pleural (PL1 o PL2); o atelectasia o neumonitis obstructiva que alcanza la región hiliar.• pT2a: tumor mayor de 3cm e igual o menor de 4cm.• pT2b: tumor mayor de 4cm e igual o menor de 5cm.• pT3: tumor mayor de 5cm e igual o menor de 7cm; o tumor de cualquier tamaño que infiltre de formadirecta; pleural parietal (PL3), pared torácica, nervio frénico, pericardio parietal; o presencia denódulos tumorales separados en el mismo lóbulo del primario.• pT4: tumor de 7cm o mayor; tumor de cualquier tamaño que infiltre; diafragma, mediastino, grandes vasos, corazón, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral o Carina; o nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral distinto del primario.**Ganglios regionales (pN)**• pNx: no se pueden valorar los ganglios regionales.• pN0: ausencia de metástasis ganglionares.• pN1: metástasis en ganglios peri bronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales e intrapulmonares(incluida la afectación directa).• pN2: metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.• pN3: metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos ipsi o contralaterales o supraclaviculares.**Metástasis a distancia (pM) solo se añade si se confirma patológicamente**• pM1a: nódulo tumoral separado en lóbulo contralateral; nódulos pleurales o pericárdicos o derramepleural o pericárdico maligno.• pM1b: afectación de un solo órgano extratorácico por una metástasis única (incluye un solo ganglio no regional).• pM1c: múltiples metástasis extratorácicas en uno o más órganos. |  |

## EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

Según las estadísticas de GLOBOCAN 2020, el cáncer de pulmón ocupó el tercer lugar en incidencia a nivel mundial y es la principal causa de muerte por cáncer, con una tasa de mortalidad del 18 %. Es el tipo de cáncer más común en hombres, con una incidencia de 31,5 por cada 100.000 habitantes, superando al cáncer de próstata, y el tercero en mujeres, con una incidencia de 14,4 por cada 100.000 habitantes. En Colombia, se reportaron 6876 casos y una tasa de mortalidad de 6090 casos.(1) Es preocupante que, aunque actualmente es el cáncer más diagnosticado, se proyecta un aumento del 79% en su incidencia para 2040, y un incremento en la mortalidad del 63.8% para América Latina y el Caribe.(15) Las políticas de control del tabaco, que es el principal factor de riesgo y contribuye en aproximadamente el 80% de los casos, y el humo de segunda mano, que es la tercera causa más común de muerte por cáncer de pulmón, influyen en estas cifras. Otros factores de riesgo asociados incluyen la exposición a radón, asbesto, minerales radiactivos como el uranio, inhalación de sustancias químicas como arsénico, berilio, sílice, cloruro de vinilo, compuestos de cromo, productos de carbón y de la combustión del diésel, radioterapia, y factores ambientales y hereditarios, entre otros.(16)

## Tipos de cáncer de pulmón

Algunos tipos de cáncer de pulmón tienen lesiones precursoras caracterizadas por cambios morfológicos específicos como hiperplasia, metaplasia, displasia y carcinoma in situ. Las dos últimas son consideradas lesiones premalignas debido a su alta probabilidad de convertirse en cáncer invasivo. (16)

 Los dos tipos principales de cáncer de pulmón son el carcinoma microcítico y el no microcítico, este último representa el 85% de los casos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) han clasificado tres subtipos histológicos principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes (17); Hay una correlación entre la prevalencia del tabaquismo actual y los bajos niveles de ingreso, lo que sugiere que las enfermedades relacionadas con el tabaco podrían impactar desproporcionadamente a los subgrupos vulnerables de la población, que a menudo residen en áreas rurales. (18)

####  Principales tipos histológicos de carcinoma de pulmón reconocidos por la OMS(19)

|  |
| --- |
| ADENOCARCINOMA |
| * Adenocarcinoma in situ

-Mucinoso-no Mucinoso* Adenocarcinoma mínimamente invasivo
* Adenocarcinoma infiltrante

• Predominio lepídico• Predominio acinar• Predominio papilar• Predominio micro papilar• Predominio sólido* Adenocarcinoma mixto Mucinoso y no

Mucinoso* Adenocarcinoma coloide
* Adenocarcinoma fetal
* Adenocarcinoma entérico
 |
| CARCINOMA EPIDERMOIDE |
| * Carcinoma epidermoide in situ
* Carcinoma epidermoide infiltrante
* Queratinizante
* No queratinizante
* Basaloide
 |
| OTROS |
| Carcinoma de células pequeñas |
| Carcinoma Mixto |
| Carcinoma neuroendócrino de células grandes |
| Tumor carcinoide típico y atípico |
| Carcinoma adenoescamoso |
| Carcinoma Pleomorfo |
| Carcinoma Fusocelular |
| Carcinoma de células gigantes |
| Carcinosarcomas |
| Blastoma pulmonar |
| Carcinoma tipo linfoepitelioma |
| Carcinoma NUT |
| Carcinoma de tipo glándula salival |
| Carcinoma mucoepidermoide |
| Carcinoma adenoide quistico |
| Carcinoma epitelial y mioepitelial |
|  |

### Carcinoma de células escamosas

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, los datos de 2022 indican que el 35% de los casos de cáncer de pulmón corresponden al tipo de células no pequeñas, comúnmente localizadas en la región central. Este tipo de cáncer está vinculado al consumo de tabaco, lo que ha llevado a una reducción en su incidencia en años recientes. No obstante, se caracteriza por ser más agresivo que otros subtipos.(20) Está asociado a diversas mutaciones genéticas como EGFR, PI3KCA, DDR2 y PDL-1. En Colombia, durante el año 2020, se observó una mayor expresión de PDL-1 con cambios en los genes TP53 y PIK3CA. Esta situación es similar a la del resto de la población, donde el tratamiento inicial comúnmente incluye gemcitabina y carboplatino o cisplatino.(10)

### Adenocarcinoma

Este tumor se origina en las glándulas y es más frecuente en la periferia, caracterizándose por la producción de moco y representa el 52 % de los casos de CPCNP (20) Es el tipo predominante en varios países y uno de los más genómicamente diversos, lo que representa un desafío para su tratamiento. Dependiendo de su origen glandular, ha recibido diversas clasificaciones. En 2011, la IASLC, la American Thoracic Society y la European Respiratory Society propusieron una nueva clasificación que incluye criterios específicos para el adenocarcinoma in situ y el adenocarcinoma mínimamente invasivo, eliminando la variante bronquiolo alveolar y presentando variantes como el adenocarcinoma fetal bien diferenciado, adenocarcinoma Mucinoso (coloide), cistoadenocarcinoma Mucinoso, adenocarcinoma de células en anillo de sello, adenocarcinoma de células claras y adenocarcinoma mixto.(21) Se ha observado que está asociado con mutaciones en varios genes como HER2, BRAF, PIK3CA, AKT1, MAP2K1, NRAS, RET, y los más estudiados ALK, ROS1, EGFR, KRAS. En Colombia, se ha informado que aparece en hasta el 74% de los pacientes con cáncer de pulmón. (7)

Debido a la alta morbimortalidad de este cáncer y su heterogeneidad tumoral, ha aumentado el interés en comprender su panorama genómico y su relación con los subtipos histológicos, debido al potencial terapéutico. Dado que solo el 25% de los tumores se diagnostican en una etapa temprana y localizada donde la cirugía podría ser curativa, y el 60% se encuentran en una fase avanzada, comprender las vías moleculares del desarrollo tumoral y la diferenciación entre subtipos moleculares es crucial para el desarrollo de terapias dirigidas.(18)

## FACTORES DE RIESGO

Actualmente, se reconocen varios factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón, siendo el consumo de tabaco (cigarrillos, pipas) el más significativo. Los fumadores tienen un riesgo diez veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón en comparación con los no fumadores; este riesgo se incrementa con la edad de inicio del hábito, la cantidad de cigarrillos consumidos al año y la duración del consumo. Aunque cesar el hábito de fumar reduce la probabilidad de lesiones pre cancerosas o cáncer, el riesgo permanece elevado incluso varios años después de haber dejado de fumar.(20)

La exposición pasiva a carcinógenos como el humo ambiental del tabaco también es un factor de riesgo.

La exposición ocupacional a sustancias como el amianto, arsénico, cromo, berilio y níquel, entre otras, es igualmente peligrosa.

Además, la exposición a fuentes de radiación, como la radioterapia dirigida al pecho o la mama, la exposición al radón, la realización frecuente de estudios imagenológicos como tomografías y la radiación de bombas atómicas, son factores de riesgo conocidos. (22)

Vivir en áreas con contaminación ambiental y tener antecedentes familiares de cáncer de pulmón, así como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, son factores de riesgo conocidos. Se desaconseja el uso de suplementos de betacarotenos en fumadores activos o pesados. (20)

Tras la resección de cáncer de pulmón, se mantiene un riesgo anual del 1-2% de desarrollar un segundo cáncer primario de pulmón. (22)

Un estudio del Lung Cancer Study Group en pacientes con cáncer de pulmón T1N0 tratados con resección mostró que el 1.8% desarrolló nuevos cánceres no pulmonares y una tasa anual de 1.6% de nuevos cánceres pulmonares; otros estudios indican que los pacientes sobrevivientes pueden presentar un segundo cáncer primario de pulmón de hasta el 10% y de otros cánceres de hasta el 20%.(23)

## DIAGNOSTICO

La sospecha clínica es fundamental para el diagnóstico del cáncer de pulmón. En pacientes con sospecha o alto riesgo, se realizan pruebas dirigidas a confirmar la enfermedad y determinar su grado, lo que permite evaluar las opciones de tratamiento. Es crucial considerar la caracterización histopatológica, el estado clínico del paciente, el estadio en que se detecta la enfermedad y las comorbilidades. Por ello, se deben realizar la anamnesis, el examen físico, la radiografía de tórax, la tomografía computarizada con contraste y la biopsia.

Un patólogo experimentado debe examinar el material patológico para evitar confusiones. Las pruebas inmunohistoquímicas y la microscopia electrónica son esenciales para el diagnóstico preciso y la subclasificación del cáncer de pulmón. (14)

## BIOMARCADORES

Estos son factores que permiten valorar la respuesta a tratamientos en la actualidad para cáncer de pulmón de célula no pequeña

|  |
| --- |
| Estudios Mutacionales (adaptado de la NCCN)(14) |
| EGFR deleción en exón 19 o exón 21 L858R mutación positiva |
|  EGFR S768I, L861Q, y/o G719X mutación positiva  |
|  EGFR exón 20 mutación positiva |
|  KRAS G12C mutación positiva |
|  ALK reordenamiento positivo  |
|  ROS1 reordenamiento positivo |
|  BRAF V600E mutación positiva |

RECEPTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

Este gen es clave en la proliferación celular, la invasión y la metástasis, aumentando la actividad de la tirosina quinasa. Como miembro de la familia ERBB de receptores de tirosina quinasa, es el más comúnmente mutado en pacientes con NSCLC. El 90% de estas mutaciones corresponden al cambio de leucina por arginina en la posición 858 (L858R) y a la deleción en los exones 19 y 21, así como a la inserción en el exón 20, lo que modifica la secuencia y afecta el dominio de la tirosina quinasa en EGFR;(3)Asociándose frecuentemente con adenocarcinoma y pacientes no fumadores (12) La mutación T790M en el exón 20 suele ser adquirida y puede señalar resistencia al tratamiento inicial con TKI, presentando una línea germinal que sugiere una naturaleza hereditaria de la mutación, lo que hace esencial reconsiderar el enfoque terapéutico.

 • La mutación Leu858Arg en el exón 21 es indicativa de una buena respuesta al tratamiento. Estudios globales han analizado estas mutaciones; en Latinoamérica, un estudio de 2011 que incluyó países como Colombia, México y Perú, encontró la mutación EGFR en el 33.2% de los pacientes, un porcentaje intermedio en comparación con Asia, que reporta cerca del 40%, y Europa, con el 15%. Además, se observó una deleción en el exón 19 en el 48% y una mutación en el exón 21 en el 49% de los casos, cifras consistentes con las reportadas en Asia (60% exón 19, 40% exón 21) y Europa (62% exón 19, 37% exón 21) (11) Un estudio mexicano reveló la mutación de este gen en el 36% de la población estudiada (15% exón 20, 11% exón 19, 7.8% variante L858 en exón 21)(24); En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología detectó la mutación en el 21% de los pacientes. Es crucial conocer estas mutaciones ya que las deleciones en los exones 20 o 21 predicen una respuesta positiva a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), siendo clasificadas como mutaciones sensibilizantes. Las guías actuales recomiendan que los pacientes con mutaciones EGFR no sensibilizantes no deben recibir TKI como tratamiento. También se han identificado inserciones en los exones 18 y 20, aunque son menos comunes. Es importante considerar que la mayoría de las mutaciones en EGFR que involucran el exón 20 muestran resistencia a los TKI de primera y segunda generación, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas líneas de tratamiento para la resistencia adquirida, incluyendo el manejo con Osimertinib y Afatinib, TKI de tercera generación, así como Mobocertinib, que ha demostrado ser efectivo en pacientes pretratados con mutaciones en el exón 20 y enfermedad metastásica. Recientemente, se aprobó el uso de Amivantamab en pacientes resistentes a TKI con enfermedad de rápida progresión o que ha progresado durante el manejo con platinos.(12) su detección es mediante la realización de PCR en tiempo real, secuenciación de Sanger (idealmente combinada con enriquecimiento tumoral) y secuenciación dirigida de nueva generación (NGS) son las más comunes.(14)

REORDENAMIENTO DE LA QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK)

El receptor de tirosina quinasa actúa en la señalización del dominio quinasa ALK. Cuando hay un reordenamiento, se produce una desregulación inapropiada de esta señalización, y la presencia de tal mutación se asocia con una mayor respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa ALK orales (14)

En Colombia, en 2020, se observó en el 4.6% de los pacientes y una concomitancia con EGFR en un paciente. Otro estudio de 2021, que incluyó países como China, Corea del Sur, Rusia, Turquía, Brasil, Panamá, Colombia, Argentina y México, mostró una concomitancia de hasta el 2.4% de los pacientes;(12) En Europa, el estudio ESS reveló un 37% en la población, mientras que otro estudio que utilizó datos de Gobbini et al. y Graham et al., evaluando a 1.440 pacientes de Italia, España, Alemania, Australia, Japón, Corea del Sur, Taiwán y Brasil, encontró este reordenamiento en el 53% de los casos.(12), Un estudio específico de la población mexicana de 2019 reportó una incidencia del 6.7 % de este reordenamiento. Inicialmente, para el estudio se empleó la metodología FISH con sonda separable; más tarde, se determinó que la IHC también es un método de detección eficaz, y en algunos casos, la PCR en tiempo real con la limitación en fusiones (14)

HOMÓLOGO DEL ONCOGÉN VIRAL DEL SARCOMA DE KIRSTEN RAT (KRAS)

Este gen interviene en la regulación del ciclo celular, así como en el control de la replicación y reparación del ADN. Su mutación resulta en una mayor expresión de neoantígenos. Comúnmente, esta mutación ocurre junto con la mutación de TP53, lo que incrementa la inmunogenicidad del tumor, asociándose a una menor sobrevida global y a una resistencia incrementada a la quimioterapia. No obstante, la mutación conjunta KRAS/TP53 ha mostrado una respuesta clínica positiva frente a la inmunoterapia con PD-1.(25,26)

## REORDENAMIENTO DEL GEN ROS-1 (PROTOONCOGÉN ROS1)

Este protooncogén, que funciona como un controlador oncogénico, es un receptor de tirosina quinasa. Su desregulación y la señalización inadecuada en el dominio de ROS-1 quinasa, aunque raramente asociada con carcinoma de células escamosas o fumadores, se observa con mayor frecuencia en mujeres jóvenes. La variante en el dominio 5 prima de CD71, este reordenamiento, se ha vinculado con una respuesta oral efectiva a los inhibidores de tirosina quinasa (TKI)(14,27).

### PUNTO DE MUERTE PROGRAMADA EN EL LIGANDO-1 (PDL-1)

 La expresión del ligando de muerte programada (PD-L1) es un biomarcador útil para predecir la respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunológicos, incluso cuando su expresión es baja, lo que se considera un factor de mejor pronóstico clínico en el tratamiento del carcinoma de células no pequeñas. En Arabia, durante el año 2020, se demostró que la expresión de PD-L1 es consistente con la literatura, encontrándose en más de la mitad de los casos estudiados y un 18% presentó una expresión superior al 50%, lo cual se asoció con una correlación con células CD8, (8) En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología reportó una expresión de PD-L1 en el 9% de los casos examinados.(7) Los inhibidores de PD-1/PD-L1, que bloquean este punto de control inmunológico, han mostrado ser prometedores en estudios. Takada y colaboradores investigaron la expresión de PD-L1 en carcinoma escamocelular y descubrieron que hasta un 18 % de los casos manifestaba dicha expresión.(12,26,28)

### MUTACIONES PUNTUALES EN EL PROTOONCOGÉN BRAF

BRAF es una quinasa de serina/treonina que forma parte de la vía de señalización MAP/ERK. Una mutación específica en el aminoácido en la posición 600 resulta en una señalización desregulada de esta vía, lo que se asocia con una respuesta a la terapia combinada de inhibidores de BRAF y MEK. Esta mutación se relaciona con adenocarcinoma en un 2-3% de los casos y muestra antagonismo hacia inhibidores de MET como el dabrafenib, mientras que en otros casos asociados con carcinoma escamocelular, se observa una respuesta adecuada.(14)

### AMPLIFICACIONES DE TRANSICIÓN MESENQUIMAL EPITELIAL(MET)

El MET, un receptor de tirosina quinasa, presenta una mutación que conlleva la pérdida del exón 14, lo que altera su función dependiendo de su localización. Esta mutación suele conferir resistencia a los inhibidores de EGFR, pero también se ha asociado con una respuesta positiva a los inhibidores orales de MET. (14)

## TRATAMIENTO

Los pacientes se clasifican en estadios al momento del diagnóstico, los cuales reflejan la extensión de la enfermedad y el enfoque potencial del tratamiento. Estos estadios son:

1. Enfermedad resecable, generalmente en estadios I, II y algunos tumores en estadio III, que se tratan con cirugía.(23)

- Estos casos presentan un pronóstico más favorable, aunque depende de múltiples factores relacionados con el tumor y el paciente.

- Los pacientes con enfermedad resecable que tienen contraindicaciones médicas para la cirugía pueden ser candidatos para radioterapia con fines curativos.

2. En ciertos casos, la quimioterapia adyuvante con cisplatino puede mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer en estadios II o III. La enfermedad localmente avanzada, que puede presentar T3-T4 o N2-N3, a menudo se beneficia de terapias combinadas. (23)

-Los pacientes con tumores localmente avanzados pueden recibir beneficios significativos de la terapia combinada. Aquellos con tumores irresecables o con afectación N2-N3 pueden ser tratados con una combinación de radioterapia y quimioterapia.

-Los pacientes con tumores en estadio T3-N2 pueden ser manejados inicialmente con resección quirúrgica, seguida de quimiorradioterapia adyuvante para mejorar los resultados. (23)

3. Metástasis M1 incluyendo las identificadas a distancia su manejo mediante quimioterapia, inmunoterapia o terapia dirigida en algunas ocasiones se puede manejar de forma paliativa con radioterapia. (23)

La detección de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), reordenamientos en el gen ALK y la presencia del ligando 1 de muerte programada (PDL-1) ha facilitado el desarrollo de terapias precisas dirigidas a estas dianas moleculares, impactando positivamente en el pronóstico y la supervivencia de pacientes con cáncer en comparación con los tratamientos previos basados en quimioterapia. Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) funcionan bloqueando la fosforilación, lo que reduce la actividad de las señales intracelulares y la proliferación celular.(14)

La terapia dirigida de primera línea para el EGFR, que incluye erlotinib, gefitinib y afatinib, extiende significativamente el tiempo sin enfermedad y se asocia con una mejor respuesta tumoral en comparación con la quimioterapia estándar. Los pacientes con deleción en los exones 19 y 21 generalmente muestran una mejor respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa. No obstante, las mutaciones de resistencia adquirida, como la sustitución T790M en el exón 20, presentan una respuesta deficiente a esta terapia, lo que conduce a la progresión de la enfermedad en el primer año de tratamiento. Recientemente, el osimertinib ha mostrado ser efectivo contra la resistencia asociada con la mutación T790M del exón 20.(14). A continuación, se presentará un cuadro con las opciones de tratamiento de primera línea respaldadas por la NCCN para el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas, basado en la susceptibilidad y presencia de la mutación

|  |
| --- |
| Adaptación de NCCN para línea de manejo según mutación (14) |
| MUTACIÓN | MANEJO FARMACOLÓGICO  |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones de sensibilidad del EGFR | Tratamientos de primera línea - ITK en monoterapia * Osimertinib
* Gefitinib
* Erlotinib
* Afatinib

- ITK más quimioterapia * Gefitinib + quimioterapia

- ITK + tratamiento anti VEGF * ITK + Bevacizumab
* ITK + Ramucirumab
 |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones con reordenamientos de ALK | Tratamientos de primera línea* Crizotinib
* Afatinib
* Brigatinib
* Entrectinib
* Lorlatinib
* Ceritinib

Tratamientos de segunda línea: * Afatinib
* Brigatinib
* Entrectinib
* Lorlatinib
* Ceritinib
 |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones con reordenamientos ROS | Tratamientos de primera o segunda línea* Crizotinib
* Lorlatinib
* Brigatinib
* Entrectinib
* Ceritinib

Segunda línea: * Nivolumab
* Pembrolizumab
* Atezolizumab
 |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones de con expresión de PDL1 menor al 50% | Tratamientos de primera línea* Pemetrexed + platino + Pembrolizumab
* Platino + Paclitaxel ó Nabpaclitaxel + Pembrolizumab
* Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab +
* Atezolizumab
* Nivolumab + Ipilimumab+ Platino +Pemetrexed ó Taxano
* Pembrolizumab en monoterapia
* Atezolizumab en monoterapia
 |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones con expresión de PDL1 mayor al 50% | Tratamientos de primera línea* Pembrolizumab
* Atezolizumab
* Cemiplimab
* Pemetrexed + platino + Pembrolizumab
* Platino + Paclitaxel ó Nabpaclitaxel + Pembrolizumab
* Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab
* Nivolumab + Ipilimumab+ Platino + Pemetrexed ó taxano
 |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones de BRAF-V600E | Tratamientos de primera o segunda línea* Dabrafenib + Trametinib
* Vemurafenib
 |
| Pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con mutaciones de MET | Tratamientos de primera o segunda línea* Cabozantinib
* Crizotinib
* Capmatinib
* Tepotinib
 |

# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| VARIABLE  | TIPO | TIPO DE MEDICIÓN | DEFINICIÓN  | INSTRUMENTO DE MEDICIÓN |
| EDAD | Cuantitativa discreta | 18-100 años  | Años cumplidos desde el nacimiento | Ficha de recolección de datos |
| SEXO | Cualitativa  | 1: femenino 2: masculino | Características genotípicas | Ficha de recolección de datos |
| HISTOLOGÍA | Cualitativa  | Subtipo histológico | Reportado en el informe de patología | Ficha de recolección de datos |
| LOCALIZACIÓN | Cualitativa dicotómica | Lóbulo superior derecho o izquierdo, lóbulo medio derecho, lóbulo inferior izquierdo o derecho | Ubicación de la lesión  | Ficha de recolección de datos |
| ESTADIO | Cualitativa  | Estado I Estado II A Estado II B Estado III A Estado III B Estado III C Estado IV | Se refiere al estado clínico en que se encuentra la paciente de acuerdo con la clasificación TNM para el cáncer de pulmón  | Ficha de recolección de datos |
| MUTACIÓN  | Cualitativa  | EGFR-KRAS-ROS-PDL-1, | Determinación la expresión de la mutación | Ficha de recolección de datos |
| ANTECEDENTE ASOCIADO | Cualitativa |  | Se presenta historia de patologías registrada en la historia clínica | Ficha de recolección de datos |
| NEOPLASIA ASOCIADA | Cualitativa | Historia de malignidad registrada. | Se presenta historia de neoplasia maligna registrada en la historia clínica | Ficha de recolección de datos |
| EXPOSICIÓN | Cualitativa | Biomasas -irradiación  |  | Ficha de recolección de datos |
| MANEJO INICIAL | Cualitativa |  |  | Ficha de recolección de datos |

## RESULTADOS

Desde enero de 2020 a diciembre de 2023 se evaluaron 115 historias clínicas con diagnóstico de Cáncer de pulmón de no pequeñas células confirmado por inmunohistoquímica a los cuales se realizaron pruebas genéticas.

### CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Los resultados del estudio facilitaron el análisis socio demográfico de la población, revelando que, de los 115 pacientes, el 48% (n 56/115) eran del género femenino y el 51% (n:59) del masculino, con una proporción de 1:1 y una edad mediana de 66.7 años (rango de 18-90 años). Por separado, la edad mediana en hombres fue de 67 años y en mujeres de 65 años (tabla 1).

Respecto a la ubicación, la mayoría, el 73.9%, residía en zonas urbanas, principalmente en la ciudad de Cartagena (tablas #1 y #2).

En la evaluación de hábitos, el antecedente de tabaquismo fue el más identificado, constituyendo el 58% del total de hábitos, con una frecuencia de n:48/115 (42%) en pacientes, siendo más común en hombres n:32 (28%); tabla #6. En menor medida, se encontró exposición a biomasas con un 15.6%, radioterapia con 2.6%, quimioterapia previa con 1.7% y exposición laboral como soldador con 0.9% (Tabla #1 y gráfico #1).

Se identificó un antecedente neoplásico en 12 pacientes (n: 12/115; 10.4 %). Entre los antecedentes más comunes se encontró el cáncer de próstata con un 2.6%, seguido por el cáncer de laringe y de mama con un 1.7% cada uno, y en una menor proporción, los cánceres de boca, cérvix y colon con un 0.9% cada uno. **(Gráfico #2)**

Se encontró que, dentro de los antecedentes personales, el 49,6% tenían comorbilidades asociadas, siendo la más frecuente: HTA, 26.1%, EPOC, 14.8%, diabetes mellitus, 10.4% entre otros **(tabla #1).**

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El adenocarcinoma fue la histología más común en los CPCNP, presentándose en 99 pacientes (n:99/115; 86.1%), seguido por el carcinoma de células escamosas en 16 pacientes (16/115; 13.9%), siendo más frecuente en mujeres (tabla #4). Al analizar los datos, se encontró que el 62% de los pacientes con carcinoma de células escamosas tenían antecedentes de tabaquismo (n: 10/16; 62.5%), mientras que, en el adenocarcinoma, la cifra fue de 34 pacientes (34.3%) (tablas #5 y #6).

El tumor se localizó con mayor frecuencia en el lóbulo superior derecho (47%), seguido por el lóbulo inferior izquierdo (21.7%), el lóbulo superior izquierdo (20.9%), y con menor frecuencia en el lóbulo inferior derecho y el lóbulo medio derecho con 7.8% y 2.6% respectivamente. (Tabla #3)

En cuanto a la estadificación TNM de los pacientes, el estadio más común fue el IV, presente en 83 pacientes (72.1%), desglosado como estadio IV en 28 pacientes (24.4%), IVa en 41 pacientes (35.7%), IVb en 14 pacientes (12.2%) y el estadio IIb en menor medida con el 2.6%. (Tabla #9)

### CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

La biología molecular mostró que de los 115 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas confirmados por inmunohistoquímica y sometidos a pruebas mutacionales, 68 resultaron positivos (n 68/115, 59.1%), manteniendo una proporción de 1:1 entre hombres y mujeres. **(Tabla #7)**

De estos, 28 pacientes presentaron la mutación EGFR, lo que representa el 24.4% del total y el 41% de aquellos con mutaciones detectadas, incluyendo concomitancia con PDL-1 en 9 casos; 13%. **(Tabla #7)** Además, se identificaron 3 pacientes con antecedentes de neoplasias asociadas: cáncer de próstata, cáncer de mama y linfoma.

Entre los pacientes con mutación EGFR, 11 tenían patologías asociadas: n: 4/11 con hipertensión arterial (HTA), 3 con diabetes mellitus, de los cuales 2 también presentaban HTA. La comorbilidad más común fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 5 pacientes, seguida por enfermedad ácido-péptica (EAP) en 2 pacientes, representando el 10%, 7.14%, 17.8%, 7.14% y 1 ERC respectivamente, de los pacientes con mutación EGFR y comorbilidades asociadas. **(gráfico #4)**

Se observó mutación en el exón 19 del gen EGFR en 12 pacientes, representando el 42.8% de las mutaciones de EGFR y el 10.4% del total de la población estudiada, con tres casos presentando concomitancia con PDL-1. En el exón 20, se identificaron tres pacientes, lo que constituye el 10.7% de las mutaciones de EGFR y el 2.6% del total de la población, con tres casos también concomitantes con PDL-1. La variante L858R en el exón 21 se encontró en dos pacientes, representando el 7.1% de las mutaciones de EGFR. En siete pacientes no se especificó el exón afectado, pero el 32 % de estos presentaron concomitancia con PDL-1. En cuanto al género, 20 pacientes con la mutación eran mujeres, superando en número a los hombres, con antecedente de tabaquismo 7 pacientes siendo más frecuente en el sexo femenino n:6. **(tabla #8)**

De los 115 pacientes, 45 (39.1%) mostraron expresión de PDL-1, lo cual representa el 66% de aquellos con mutaciones, siendo esta la mutación más frecuente **(Tabla #7).**

El 35% de los pacientes (n=16) con esta mutación tenían comorbilidades; la más común fue la hipertensión arterial (HTA) con 10 casos (22%), seguida por diabetes mellitus con 3 casos (6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y COVID-19 con 2 casos cada uno (4%), y en menor medida, antecedentes de tuberculosis, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial difusa **(Gráfico #4).**

El 6% de los pacientes con esta mutación tenían antecedentes de neoplasias (n=3), específicamente cáncer de células escamosas en piel, cáncer de vagina y cáncer de ovario. En el caso del cáncer de ovario, la paciente también tenía antecedentes de cáncer basocelular.

De los pacientes con la mutación PDL-1 sin otras asociaciones (n=32; 47%), 11 eran mujeres, lo que establece una proporción de 1:2 en comparación con los hombres; 19 tenían antecedentes de tabaquismo. (**Tablas #7 y #8)**

De los 68 pacientes positivos para mutaciones, 5 presentaron reordenamiento de ALK (7,35%), y de estos, 2 tenían concomitancia con PDL-1 **(Tabla #7).** Respecto a los pacientes con reordenamiento de ALK, 3 (60%) eran hombres, de los cuales 2 (40%) tenían antecedentes de tabaquismo **(Tabla #8).** Además, se registraron 2 casos con antecedentes de cáncer de próstata y, en cuanto a comorbilidades, 2 pacientes (40%) presentaban hipertensión arterial **(Gráfico #4).**

Las mutaciones KRAS y MET en el exón 14 se identificaron en un paciente cada una, representando el 1,4% del total, y ambas se presentaron concurrentemente con PDL-1 **(Tabla#7).** El paciente con la mutación MET era masculino, mientras que el paciente con la mutación KRAS de sexo femenino; ambos pacientes contaban con antecedente de tabaquismo e hipertensión arterial

La mutación BRAF se encontró en un paciente (1.4%) de sexo femenino sin comorbilidades asociadas.

## DISCUSIÓN

A nivel global, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer. De acuerdo con las estadísticas de GLOBOCAN del año 2020, ocupó el tercer lugar en incidencia a nivel mundial (1)

La mediana de edad de los pacientes en nuestro estudio fue de 66,7 años, ligeramente inferior a la reportada por el registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) en Estados Unidos y en Arabia Saudita, que es de 70 años al momento del diagnóstico. No obstante, esta cifra es comparable con la mediana de edad informada por otros países como Asia, Brasil, México y Europa, que se sitúa entre los 60 y 65 años (29)(24)(12)

En años recientes, la incidencia ha mostrado una disminución constante. En Colombia, la incidencia estandarizada por edad es de 13.3 en hombres y 8.2 en mujeres. De acuerdo con el informe de la cuenta de alto costo, en 2020 se registró una prevalencia de 8.96, con una prevalencia en la región Caribe de 671 casos por cada 100,000 habitantes, afectando principalmente a hombres. Estudios internacionales indican que la proporción entre hombres y mujeres se está igualando, aproximándose a una relación de 1:1(15,20,22)En nuestro estudio, el 48.6% de los pacientes eran mujeres, lo que refleja una proporción similar a la reportada en estudios europeos y ligeramente superior a la de Estados Unidos, Asia y la reportada por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en junio de 2020.(7)

En relación con los hábitos, el tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo para el cáncer de pulmón, contribuyendo al 80% de los casos a nivel mundial.(7) En nuestro estudio, el 41 % de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo, una cifra inferior a la reportada en estudios de Estados Unidos e Hispanoamérica, donde Argentina presenta la tasa más alta con un 65 %. (12) En nuestro análisis, el tabaquismo fue más frecuente en hombres, con un 54.2%, en comparación con el 28.5% en mujeres. En Estados Unidos, se ha reportado que hasta el 70 % de los casos de cáncer de pulmón de no pequeñas celulas tienen este antecedente.(9,11,12).Sin embargo, estudios en Rusia, India y Asia muestran que hasta el 74% de las mujeres con este tipo de cáncer son no fumadoras, un hallazgo similar al de nuestro estudio (12,30,31); Además, evaluamos otros factores de riesgo asociados a costumbres colombianas, como la exposición a biomasa, encontrando que el 15.6% de los casos estaban expuestos al humo de leña. Otros factores menos comunes incluyen la exposición previa a quimioterapia, radioterapia y la ocupación de soldador, todos asociados previamente en la literatura mundial con el desarrollo de cáncer de pulmón.(22).

En el historial médico, el 10.4% de los pacientes presentaron antecedentes neoplásicos, predominando el cáncer de próstata con un 2.6%, y en menor medida, el cáncer de laringe con un 1.7%. No se estableció una conexión directa; sin embargo, estos antecedentes pueden actuar como mediadores en el desarrollo del cáncer de pulmón.(17,29) Durante los seguimientos de otras neoplasias, se detectó el cáncer de pulmón, aunque no se describieron patologías basales en los estudios realizados en Colombia; Para una caracterización completa, se incluyeron las patologías concomitantes de los pacientes, siendo la hipertensión arterial la más común con un 26%, seguida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un 14%, cifra inferior a la esperada considerando su rol como factor de riesgo independiente, similar al tabaquismo, para el cáncer de pulmón. En menor proporción se encontraron diabetes mellitus y tuberculosis, factores que incrementan el riesgo de cáncer en 2.5 veces.(31,32)

Dentro de los subtipos histológicos, el adenocarcinoma fue el más común, representando el 86%, cifra significativamente superior a lo informado en Estados Unidos (50%), India (56%), Vietnam (52%) (33)  y Malasia (46%). (20), No obstante, en poblaciones hispanas, Latinoamérica y Arabia, se ha informado que el adenocarcinoma representa entre el 70 y el 90% de los casos, y en Rusia, este porcentaje puede llegar hasta el 95%. (29)(30) Asimismo, se observó en nuestro estudio que el adenocarcinoma es el subtipo predominante en personas no expuestas al tabaco, ya que solo el 34 % de los pacientes con este diagnóstico tenían antecedentes de tabaquismo, lo cual es similar al promedio mundial.(34)

En nuestro estudio, el carcinoma escamocelular se manifestó en el 13.9% de los casos, una cifra inferior a la reportada en regiones como India, Asia, Estados Unidos, Arabia y Latinoamérica, así como en estudios colombianos anteriores, donde la prevalencia de este carcinoma oscila entre el 16% y el 38%.(7,8,10,11,24,29,30,34)

A nivel mundial, es un hecho reconocido que el cáncer de pulmón se diagnostica frecuentemente en etapas avanzadas. Esto subraya la urgencia de implementar estrategias en los primeros niveles de atención médica que faciliten el acceso al sistema de salud, sin restricciones de estudios para los sistemas públicos o privados. De esta manera, se posibilitaría la detección temprana de los pacientes y una evaluación rápida por parte de un equipo especializado. Considerando las tasas globales de diagnóstico en etapas avanzadas, que comprometen el pronóstico como en Estados Unidos con un rango del 57-79 %, México con el 98 %, Brasil con el 79 % y Arabia con el 64 %, estudios anteriores en Colombia han mostrado hasta un 79 % en estadio IV.(8,17,20,22,24,29,34,35). En nuestro estudio, se observaron cifras similares a las globales, con solo un 10.5% de los pacientes en estadios tempranos I-II. El 89.7% restante se encontraba en estadios avanzados III-IV, perdiendo así la oportunidad de ser candidatos a tratamientos quirúrgicos curativos. Esto refleja las limitaciones actuales para el diagnóstico precoz y la necesidad imperante de desarrollar nuevas estrategias para un diagnóstico oportuno.

 Desde una perspectiva molecular, se observó una mutación en el gen EGFR en el 24.4% de la población estudiada, lo cual es comparable con investigaciones anteriores en Colombia y Latinoamérica.(7,10,11) No obstante, este porcentaje es considerablemente inferior al reportado en estudios de Asia, Europa e India. (3,31,36,37) Es importante destacar que, en contraste con otros estudios, nuestros datos indicaron una mayor incidencia de la mutación en mujeres, con un 71.4% de las pacientes afectadas, un dato que coincide con el porcentaje de no fumadoras y que está en línea con la literatura internacional.

Nuestro estudio muestra una concomitancia del 13 % en las mutaciones con PDL-1, sin referencia comparativa con otros estudios en Colombia. Además, se especificó la afectación de exones, revelando una deleción del exón 19 en el 42.9% y del exón 20 en el 10.7% de los pacientes con mutación EGFR, siendo estas las más comunes y presentando similitudes con los datos de México, Europa y Asia. (12,24,36,37)

En nuestra serie, se detectaron reordenamientos de ALK en el 4.4% de la población total, cifra que es comparable al 4.1% reportado en la población latinoamericana, incluyendo Colombia, y cercana al 4.6% encontrado en un estudio reciente en el Instituto Nacional de Cancerología. (11) (7)

El 66% de los pacientes con reordenamiento en ALK eran hombres con historial de tabaquismo y neoplasias asociadas, lo cual contrasta con la tendencia observada en pacientes no fumadores y sin neoplasias asociadas en Colombia, Rusia e India. (7,30,31) Sin embargo, considerando que el número de pacientes con este reordenamiento es limitado, se sugiere realizar estudios futuros con una muestra más amplia para determinar si esta disparidad es característica de la región Caribe en comparación con otras regiones.

La expresión de PDL-1 se observó en el 39 % de la población general, presentándose con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de tabaquismo. Esto es consistente con estudios colombianos previos que reportaron una prevalencia del 77% de esta mutación en individuos fumadores.(10)

En relación con KRAS, se reportó 1 paciente, lo cual es considerablemente inferior a los porcentajes de Brasil y México, que son del 16 % y 20 % respectivamente.(24,29) Además, se observaron valores similares en la incidencia de mutaciones en MET y BRAF, con 1 paciente para cada una.

Es importante destacar que en los primeros años de seguimiento, a nuestros pacientes con CPCNP no se les efectuó el perfil mutacional completo, situación que podría explicarse por los costos y la autorización de los laboratorios, así como por la reciente aprobación de medicamentos. Esto representa limitaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico a nivel molecular. Dicha situación subraya la necesidad de mejorar continuamente nuestro entendimiento de la enfermedad, brindar atención de calidad y ofrecer los mejores tratamientos disponibles. Además, se hace evidente la necesidad de realizar estudios adicionales que amplíen nuestra comprensión y caracterización de la enfermedad, lo que contribuirá a resolver incertidumbres y clarificar el panorama del cáncer de pulmón en nuestra población. Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio, inherentes a su diseño transversal, incluyendo la dificultad para recopilar todas las variables clínicas y un alto porcentaje de pacientes excluidos por no someterse a inmunohistoquímica y análisis molecular. A pesar de esto, nuestro estudio sirve como punto de partida para determinar nuestro nivel de conocimiento actual sobre el cáncer de pulmón y nos permitirá diseñar futuras investigaciones que desarrollen estrategias para un diagnóstico temprano y tratamientos actualizados.

## CONCLUSIONES

El estudio revela la situación actual del cáncer de pulmón de células no pequeñas en Bolívar, destacando la falta de investigaciones exhaustivas en Colombia y la consiguiente escasez de datos. Considerando que la mayoría de los diagnósticos ocurren en etapas avanzadas, se hace evidente la necesidad de desarrollar estrategias innovadoras para la detección precoz y la identificación de perfiles de mutaciones en los tumores. Esto es crucial, ya que se ha comprobado que mejora significativamente los resultados del tratamiento del cáncer de pulmón, uno de los más letales a nivel mundial. Por tanto, es imperativo expandir y estandarizar estos estudios, así como garantizar la aprobación de medicamentos y el acceso temprano al tratamiento para los pacientes afectados por esta enfermedad, tomando en cuenta los hallazgos presentados.

## TABLAS

**TABLA #1: GENERO, EDAD, ÁREA DE VIVIENDA, ANTECEDENTES PERSONALES Y EXPOSICIONALES**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | N | % |
| Edad $\overbar{\overbar{X}}\pm DE$ | 66.7 ± 10.1 |  |
| Sexo |  |  |
| F | 56 | 48  |
| M | 59 | 51  |
| Promedio Edad  |  |  |
| HOMBRE  | 67,49090909 |  |
| MUJER | 65,98333333 |  |
| Área de la Vivienda |  |  |
| Rural | 30 | 26.1  |
| Urbano | 85 | 73.9  |
| Antecedentes personales | 57 | 49.6  |
| HTA | 30 | 26.1  |
| EPOC | 17 | 14.8  |
| DM | 12 | 10.4  |
| ICC | 11 | 9.6  |
| COVID | 5 | 4.4  |
| Otros | 4 | 3.5 |
| TBC | 3 | 2.6  |
| EAP | 2 | 1.74  |
| Hábitos |  |  |
| Tabaquismo | 48 | 42 |
| Exposición ocupacional | 18 | 15.6 |
| Biomasas | 12 | 10.4 |
| Radioterapia | 3 | 2.6 |
| Quimioterapia | 2 | 1.7 |
| Soldador | 1 | 0.9 |

|  |  |
| --- | --- |
| **TABLA# 2 UBICACIÓN GEOGRÁFICA*** NATURAL DE
 |   |
| CARTAGENA | 69 |
| MARÍA LA BAJA | 5 |
| TURBACO | 5 |
| CARMEN DE BOLÍVAR | 4 |
| MAGANGUÉ | 4 |
| SINCELEJO | 3 |
| ARJONA | 3 |
| SAN JUAN DE NEPOMUCENO | 2 |
| SAN JACINTO | 2 |
| BARRANQUILLA | 2 |
| SAN JUAN DE NEPOMUCENO | 2 |
| BUENAVISTA | 1 |
| CÓRDOBA | 1 |
| SAN JUAN DE NEPOMUCENO | 1 |
| GUAMO | 1 |
| BAYUNCA | 1 |
| LORICA | 1 |
| SANTA ROSA  | 1 |
| ZAMBRANO | 1 |
| SOPLAVIENTO | 1 |
| ACHI | 1 |
| VILLANUEVA | 1 |
| BARÚ | 1 |
| MOMPOX | 1 |
| MALAGANA | 1 |
| Total general | **115** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| LOCALIZACIÓN DE LESIÓN EN IMAGEN | HISTOLOGÍA |  |  |
| LOCALIZACIÓN DE LESIÓN EN IMAGEN | ADENOCARCINOMA | CARCINOMA ESCAMOCELULAR | Total, general |
| LÓBULO SUPERIOR DERECHO | 48 | 6 | 54 |
| LÓBULO INFERIOR IZQUIERDO | 22 | 3 | 25 |
| LÓBULO SUPERIOR IZQUIERDO | 20 | 4 | 24 |
| LÓBULO INFERIOR DERECHO | 6 | 3 | 9 |
| LÓBULO MEDIO DERECHO | 2 |  | 2 |
| LÓBULO MEDIO DERECHO | 1 |  | 1 |
| Total general | 99 | 16 | 115 |

#### TABLA #3 LOCALIZACIÓN INICIAL DEL TUMOR

**TABLA #4 RELACIÓN HISTOLOGÍA Y GENERO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Cuenta de HISTOLOGÍA | GENERO |  |  |
| HISTOLOGÍA | **Hombre** | **Mujer** | **Total general** |
| ADENOCARCINOMA | 48 | 51 | 99 |
| CARCINOMA ESCAMOCELULAR | 11 | 5 | 16 |
| Total general | **59** | **56** | **115** |

**TABLA#5 RELACIÓN DE HISTOLOGÍA Y TABAQUISMO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Cuenta de HISTOLOGÍA | TABAQUISMO  |  |  |
| HISTOLOGÍA | **NO** | **SI** | **Total general** |
| ADENOCARCINOMA | 61 | 38 | 99 |
| CARCINOMA ESCAMOCELULAR | 6 | 10 | 16 |
| Total general | **67** | **48** | **115** |

**TABLA#6 RELACIÓN GENERO Y TABAQUISMO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| GENERO | TABAQUISMO  |  |  |
|  |  |  |  |
| GENERO | **NO** | **SI** | **Total general** |
| Hombre | 27 | 32 | 59 |
| Mujer | 40 | 16 | 56 |
| Total general | **67** | **48** | **115** |
|  |  |  |  |

**TABLA #7 NUMERO DE PACIENTES CON ANORMALIDAD GENÉTICA EN RELACIÓN CON EL GENERO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Cuenta de ANORMALIDAD GENETICA | GENERO |  |  |
| ANORMALIDAD GENETICA | **hombre** | **mujer** | **Total general** |
| NEGATIVO | 25 | 22 | 47 |
| PDL-1 | 21 | 11 | 32 |
| EGFR EXON 19 | 1 | 8 | 9 |
| EGFR | 3 | 4 | 7 |
| ALK | 2 | 1 | 3 |
| EGFR EXON 19-PDL-1 |  | 3 | 3 |
| EGFR EXON 21(L858R) | 1 | 1 | 2 |
| ALK-PDL-1 | 2 |  | 2 |
| EGFR-PDL-1 |  | 2 | 2 |
| EGFR EXON 20-PDL-1 | 2 |  | 2 |
| MET EXON 14-PDL-1 | 1 |  | 1 |
| EGFR EXON 20 | 1 |  | 1 |
| EGFR EXON 21 |  | 1 | 1 |
| BRAF |  | 1 | 1 |
| EGFR EXON 21-PDL1 |  | 1 | 1 |
| KRAS-PDL-1 |  | 1 | 1 |
| Total general | **59** | **56** | **115** |

**TABLA #8 RELACIÓN DE MUTACIÓN GENÉTICA Y TABAQUISMO**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ANORMALIDAD GENÉTICA | TABAQUISMO  |  |  |
| ANORMALIDAD GENÉTICA | **NO** | **SI** | **Total, general** |
| NEGATIVO | 29 | 18 | 47 |
| PDL-1 | 13 | 19 | 32 |
| EGFR EXÓN 19 | 7 | 2 | 9 |
| EGFR | 6 | 1 | 7 |
| ALK | 3 |  | 3 |
| EGFR EXON19-PDL-1 | 1 | 2 | 3 |
| EGFR EXÓN 21(L858R) | 1 | 1 | 2 |
| ALK-PDL-1 |  | 2 | 2 |
| EGFR-PDL-1 | 1 | 1 | 2 |
| EGFR EXÓN 20-PDL-1 | 2 |  | 2 |
| MET EXÓN 14-PDL-1 |  | 1 | 1 |
| EGFR EXÓN 20 | 1 |  | 1 |
| EGFR EXÓN 21 | 1 |  | 1 |
| BRAF | 1 |  | 1 |
| EGFR EXÓN 21-PDL1 | 1 |  | 1 |
| KRAS-PDL-1 |  | 1 | 1 |
| Total general | **67** | **48** | **115** |

|  |
| --- |
| TABLA #9 ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER SEGÚN CLASIFICACIÓN TNM Y MANEJO RECIBIDO  |
| TNM | N | % |
| 1ª | 5 | 4.4 |
| 1B | 4 | 3.5  |
| 2B | 3 | 2.6  |
| 3ª | 9 | 7.8  |
| 3B | 7 | 6.1 |
| 3C | 4 | 3.5  |
| 4.. | 28 | 24.4  |
| 4ª | 41 | 35.7  |
| 4B | 14 | 12.2  |
| Tratamiento |  |  |
| Quimioterapia | 69 | 60.0  |
| Cirugía | 14 | 12.2  |
| Radioterapia | 10 | 8.7  |
| Terapia Dirigida | 2 | 1.7  |
| Tratamiento Final |  |  |
| Tratamiento Paliativo | 59 | 51.3  |
| Terapia Dirigida | 34 | 29.6  |
| Quimioterapia | 14 | 12.2  |
| Radioterapia | 5 | 4.4  |
| Cirugía | 1 | 0.9 |

#### GRÁFICOS

**GRAFICO#1 HABITOS**

**GRAFICO # 2 ANTECEDENTES NEOPLÁSICOS**

**GRAFICO #3 CARACTERÍSTICAS DE LA MUTACIÓN EN EGFR**

**GRAFICO #4 RELACIÓN DE COMORBILIDADES ASOCIADAS A MUTACIONES**

# BIBLIOGRAFÍA

1. Lung Source: Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages [Internet]. 2020. Available from: https://gco.iarc.fr/today

2.: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC). Magnitud, tendencia y acceso a los servicios de salud en las personas con enfermedades de alto costo 2021; Bogotá D.C. 2022. 2022.

3. Reguart N, Cardona AF, Cuello M, Arrieta Ó. Genotipificación a gran escala en cáncer de pulmón Large-scale genotyping of lung cancer.

4. Herbst, R. S., Heymach, J. V., & Lippman, S. M. (2008). Lung cancer. The New England journal of medicine, 359(13), 1367–1380. https://doi.org/10.1056/NEJMra0802714.

5. Colombia FC de E de ACC de AC [Internet]. 2021. Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en el diagnóstico, seguimiento y monitoreo de pacientes con Cáncer de pulmón. Situación  del  cáncer  en  la  población  atendida  adulta    en    el    SGSS    en    Colombia.  Bolivar. [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 13]. Available from: www.cuentadealtocosto.org

6. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. Vol. 94, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2019. p. 1623–40.

7. Alarcón ML, Brugés R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá. Revista Colombiana de Cancerología. 2021 Feb 22;25(2).

8. Rahman Jazieh A, Bounedjar A, Hanaa Bamefleh ;, Alfayea T, Almaghraby HQ, Belarabi A, et al. Expression of Immune Response Markers in Arab Patients With Lung Cancer [Internet]. Vol. 6, JCO Global Oncol. 2020. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

9. Coelho JC´ E, De G, Carvalho S, Chaves F, Pedro De Marchi ;, Gilberto De Castro ;, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer With CNS Metastasis: Disparities From a Real-World Analysis (GBOT-LACOG 0417) [Internet]. 2022. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

10. Cardona AF, Ruiz-Patiño A, Arrieta O, Ricaurte L, Zatarain-Barrón ZL, Rodriguez J, et al. Genotyping Squamous Cell Lung Carcinoma in Colombia (Geno1.1-CLICaP). Front Oncol. 2020 Dec 15;10.

11. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America [Internet]. 2011. Available from: http://links.lww.com/JTO/A145

12. Dalurzo ML, Avilés-Salas A, Soares FA, Hou Y, Li Y, Stroganova A, et al. Testing for egfr mutations and alk rearrangements in advanced non-small-cell lung cancer: Considerations for countries in emerging markets. Vol. 14, OncoTargets and Therapy. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 4671–92.

13. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2011 Sep;47(9):454–65.

14. Kristina Gregory N, Lisa Hang M, Hutchinson Cancer Center Gregory Riely FJ, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Version 1.2024 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2023. Available from: https://www.nccn.org/home/member-

15. graphic-absolute-numbers-mort-both-sexes-in-2040-trachea-bronchus-and-lung.

16. American Cancer Society.MD: National Cancer Institute. Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®) [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 12]. Available from: (https://www.cancer.gov)

17. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Vol. 198, Lung. Springer; 2020. p. 897–907.

18. Zugazagoitia J, Molina-Pinel S, Lopez-Rios F, Paz-Ares L. Biological therapies in nonsmall cell lung cancer. Vol. 49, European Respiratory Journal. European Respiratory Society; 2017.

19. Lantuejoul S RIBETWDN classification O 2015 des. New WHO classification of lung adenocarcinoma and preneoplasia]. Ann Pathol. 2016 Jan 11;36:5–14.

20. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2023. Atlanta: American Cancer Society; 2023. 2023-cancer-facts-and-figures. 2023;30–44.

21. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. Vol. 10, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc; 2015. p. 1243–60.

22. Lung cancer: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2019. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng122

23. Inmunoterapia amplía las opciones de tratamiento para cáncer de pulmón - NCI.

24. Hernández-Pedro N, Soca-Chafre G, Alaez-Versón C, Carrillo-Sánchez K, Avilés-Salas A, Vergara E, et al. Mutational profile by targeted next generation sequencing of non-small cell lung cancer in the Mexican population. Salud Publica Mex. 2019 May 1;61(3):308–17.

25. Gao G, Liao W, Ma Q, Zhang B, Chen Y, Wang Y. KRAS G12D mutation predicts lower TMB and drives immune suppression in lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2020 Nov 1;149:41–5.

26. Li S, Li X. Analysis of EGFR, KRAS, and PIK3CA gene mutation rates and clinical distribution in patients with different types of lung cancer. World J Surg Oncol. 2021 Dec 1;19(1).

27. Hanada K ichi, Chow C, Hoyos RG, Gartner JJ, Prickett TD, Somerville R, et al. Personalized immunotherapy for non-small cell lung cancer through identification of tumor-specific mutations by next generation sequencing and adoptive transfer of tumor infiltrating lymphocytes that recognize neoantigens. J Immunother Cancer. 2015 Dec;3(S2).

28. Sasada T, Yamada T, Azuma K, Matsueda S, Itoh K. EGFR T790M mutation as a novel target for immunotherapy against EGFR-TKI-resistant non-small cell lung cancer. J Immunother Cancer. 2013 Nov;1(S1).

29. Ferreira CG, Marcia ;, Abadi D, Paula De Mendonça Batista ;, Fernando ;, Serra B, et al. Demographic and Clinical Outcomes of Brazilian Patients With Stage III or IV Non-Small-Cell Lung Cancer: Real-World Evidence Study on the Basis of Deterministic Linkage Approach. JCO Global Oncol [Internet]. 2021;7:1454–61. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

30. Tsimafeyeu I, Moiseenko F, Orlov S, Filippova E, Belonogov ; Alexander, Nebesnykh A, et al. Overall Survival of Patients With ALK-Positive Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer in the Russian Federation: Nationwide Cohort Study [Internet]. J Global Oncol. 2019. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

31. Aditya Navile Murali VR, TSG, RR, PG, GS, RS, SS, AK y TGS. Resultados en cáncer de pulmónexperiencia de 9 años de un centro oncológico terciario en la India.

32. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. Vol. 25, Wspolczesna Onkologia. Termedia Publishing House Ltd.; 2021. p. 45–52.

33. jgo.org JGO-Journal of Global Oncology Comparison of Genomic Driver Oncogenes in Vietnamese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States and Vietnam [Internet]. 2018. Available from: https://ascopubs.org/go/authors/open-access

34. Gouvinhas C, De Mello RA, Oliveira D, Castro-Lopes JM, Castelo-Branco P, Dos Santos RS, et al. Lung cancer: A brief review of epidemiology and screening. Vol. 14, Future Oncology. Future Medicine Ltd.; 2018. p. 567–75.

35. Davies RS, Smith C, Edwards G, Butler R, Parry D, Lester JF. Impact of Cytological Sampling on EGFR Mutation Testing in Stage III-IV Lung Adenocarcinoma. Lung Cancer Int. 2017 Mar 7;2017:1–5.

36. Lafuente-Sanchis A, Zúñiga Á, Galbis-Caravajal JM, Cuenca M, Cremades A. Características clinicopatológicas de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico en el Área de Salud de La Ribera (Comunidad Valenciana). Revista Espanola de Patologia. 2016 Jan 1;49(1):3–6.

37. Ng T, Yeen S, Pathmanathan R, Shiran MS, Azman F, Zaid A, et al. Detection of epidermal growth factor receptor mutations in formalin fixed paraffin embedded biopsies in Malaysian non-small cell lung cancer patients [Internet]. 2013. Available from: http://www.jbiomedsci.com/content/20/1/22