

**Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
(UNAN-Managua)  
Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez**



Tesis para optar al título de "Especialista en Medicina Interna"

**Factores asociados a la mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.**

**Autor:**

Dr. Bayardo Antonio Ordóñez Salazar

**Tutor:**

Dr. Francisco Hernández Rodríguez  
Internista-Neumólogo

**Asesor Metodológico:**

Dra. Sayonara Sandino  
Internista- Reumatólogo

## OPINION DEL TUTOR

El cáncer de pulmón es un tumor con mal pronóstico a pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y en la aprobación de nuevos tratamientos en los últimos años. Una de las mayores revoluciones actuales en el tratamiento de cáncer de pulmón ha sido la identificación de mutaciones puntuales como la del receptor del factor de crecimiento epidérmico, identificado como un elemento clave que promueven el proceso de crecimiento y proliferación de células normales y cancerígenas.

El Trabajo monográfico del Dr. Bayardo Antonio Ordoñez Salazar, titulado **Factores asociados a mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.**

Representa un gran aporte científico para la medicina en nuestro país. Además contribuye a fortalecer la calidad de vida y pronóstico de los pacientes, pretende recopilar información muy necesaria y de mucha utilidad para elaborar una guía que sirva de base para uso ministerial en donde se conozca los factores asociados a la mutación con la finalidad de establecer lineamientos diagnósticos y terapéuticos generales para un mejor abordaje del problema asegurando, de esta manera, una mejor calidad de vida a nuestros pacientes nicaragüenses.

Dr. Francisco Hernández Rodríguez  
Internista-Neumólogo  
Departamento de Neumología  
Hospital Roberto Calderón Gutiérrez.

# ÍNDICE

---

|  |    |
|--|----|
| ÍNDICE.....  | 3  |
| INTRODUCCIÓN.....  | 1  |
| ANTECEDENTES .....   | 4  |
| Estudios Nacionales.....   | 4  |
| Estudios internacionales.....  | 4  |
| JUSTIFICACIÓN .....  | 6  |
| PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA .....  | 8  |
| OBJETIVOS .....  | 9  |
| Objetivo general.....  | 9  |
| Objetivos específicos .....  | 9  |
| HIPÓTESIS.....   | 10 |
| MARCO TEÓRICO.....   | 11 |
| Conceptos Generales del receptor del factor de crecimiento epidérmico..... | 11 |
| Estructura del EGFR (HER1) .....   | 12 |
| Activación del EGFR.....   | 12 |
| Rutas de señalización.....   | 13 |
| Papel de EGFR en el desarrollo normal .....                                | 14 |
| Papel de EGFR en el desarrollo tumoral .....                               | 14 |
| Descubrimiento de las mutaciones del EGFR y su papel predictivo.....       | 15 |
| Mutaciones más frecuentes.....   | 15 |

|   |    |
|---|----|
| Pirosecuenciación.....  | 17 |
| Interpretación de resultados.....                               | 18 |
| Epidemiología.....  | 19 |
| Factores de riesgo.....   | 20 |
| Factores de riesgo de cáncer de pulmón.....                     | 20 |
| MATERIAL Y MÉTODO.....  | 26 |
| Listado de variables.....                                       | 32 |
| Operacionalización de las variables.....                        | 33 |
| Técnicas de procesamiento y análisis de la información.....     | 37 |
| Análisis de datos.....  | 37 |
| Estrategias para control del sesgo y factores de confusión..... | 38 |
| Consideraciones éticas.....                                     | 38 |
| RESULTADOS.....   | 39 |
| DISCUSIÓN.....  | 44 |
| CONCLUSIONES.....   | 47 |
| RECOMENDACIONES.....  | 48 |
| BIBLIOGRAFÍAS.....  | 49 |
| ANEXOS.....   | 53 |
| Ficha de recolección.....                                       | 53 |
| Cuadros y gráficos.....   | 57 |

## DEDICATORIA

Dedico este proyecto de tesis a Dios, padres y esposa. A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome, dándome fortaleza y sabiduría para continuar, a mis padres, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad. Es por ellos que soy lo que soy ahora, Por su puesto y no menos importante mí querida y amada esposa Claudia Mercedes Díaz Espinoza por su constancia a mi lado aun en las adversidades de la vida.

Los amo con mi vida.

***Bayardo Antonio Ordoñez Salazar***

## **AGRADECIMIENTO**

A todas aquellas personas que, de alguna forma, son parte de la culminación de este proyecto. Mis sinceros agradecimientos están dirigidos hacia el Dr. Francisco Hernández Rodríguez, quien con su ayuda desinteresada me brindó información relevante, próxima y muy cercana a la realidad.

Dr. Dagoberto Cisneros por su noble ayuda al guiarme durante el proceso de elaboración de la tesis y finalmente un eterno agradecimiento a la Dra. Sayonara Sandino y Dr. Fernando Ruiz Gutiérrez por su apoyo científico y a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanza.

***Bayardo Antonio Ordoñez Salazar***

## INTRODUCCIÓN

---

Entre 2005 y 2012 se registraron 91.977 defunciones, un promedio anual de 11.497, y para año 2012, 65% del total de defunciones del país. Las principales causas de muerte en Nicaragua son los accidentes de tránsito, enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Cada año en el país, fallecen por cáncer en promedio 2,224 personas, en promedio 6 personas diariamente. La Tasa de Mortalidad por Tumores malignos (C00-C99) X 100,000 habitantes presenta tendencia ascendente en últimos 8 años (2005-2012) de 36.1 a 39.4; registrándose 17,729 defunciones, 53.40 fueron femeninas, 79.64% urbanos y 74.2% en personas mayores de 50 años a más.<sup>1</sup>

El cáncer de pulmón es un tumor con un mal pronóstico a pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y en la aprobación de nuevos tratamientos en los últimos años. Una de las mayores revoluciones en el tratamiento de cáncer en general y del cáncer de pulmón en particular, ha sido la identificación de alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones génicas) que son responsables de la supervivencia tumoral.<sup>(2-3)</sup>

El cáncer de pulmón se produce por el desequilibrio en el ciclo celular en el punto de control G1/S o G2/M mediada por p53, cuando se reconoce el daño en el ADN, para evitar su replicación. Resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Un p53 defectuoso podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer

(alrededor de un 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53) <sup>4</sup>

Existen múltiples estudios que han demostrado el importante papel que la vía de señalización mediada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) posee en el desarrollo del carcinoma pulmonar de células no pequeñas. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGFR), que se encuentra en las membranas celulares, han sido identificados como los elementos clave que promueven el proceso de crecimiento celular y proliferación de células normales y cancerígenas. La mutación activadora del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis. <sup>(4-6)</sup>

Se calcula que la frecuencia de mutaciones sobre EGFR es de aproximadamente el 10% en la población de raza caucásica mientras que la frecuencia es mayor, alrededor del 30%, para la población asiática. Las mutaciones activadoras EGFR son más frecuentes también en mujeres y en no fumadores. <sup>(7)</sup>

Los inhibidores del dominio tirosinaquinasa del EGFR (TKI-EGFR) se han introducido como terapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones activadoras de EGFR, sin embargo en muchos países en vía de desarrollo como el nuestro, no se cuenta con las alternativas terapéuticas. En los últimos años, los inhibidores tirosina-quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI) se han posicionado como alternativa terapéutica para el subgrupo de pacientes con mutaciones activadoras de EGFR <sup>(7)</sup>

A través del presente estudio se pretende establecer que factores se asocian a la presencia de mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016

## ANTECEDENTES

---

### Estudios Nacionales

Aguilera Martínez y colaboradores recientemente finalizaron una tesis monográfica titulada *“Prevalencia de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, de enero 2015 a diciembre 2016”*, reportando una prevalencia de mutación del factor de crecimiento epidérmico del 20.4%, siendo los exones más frecuentemente afectados el exón 18 y exón 21. Los autores reportaron con poca frecuencia deleciones. <sup>(9)</sup>

### Estudios internacionales

Kosaka y colaboradores (2004) en su estudio sobre mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón resumen información sobre la presentación de dicha mutación según indicando que en todas las regiones la frecuencia de mutaciones es más alta en mujeres comparada con varones: Europa, 22% versus 9%; Asia-Pacífico 60% versus 37%; India subcontinental, 31% versus 23%; África, 48% versus 8%; and Norte América 28% versus 19%.<sup>(11)</sup>

Sin embargo Midha (2015) y colaboradores señalan que en un estudio reportado en Bangladesh, se encontró una frecuencia más alta en hombres (26% en hombres versus 14%, en mujeres).<sup>(11)</sup>

Kota y colaboradores (2015) refieren que en estudios reportados de todo el mundo, se observaron frecuencias más alta en subpoblaciones de no fumadores en comparación con fumadores: Europa, 35% versus 8%; Asia-Pacífico, 64% versus 33%; India subcontinental, 32% versus 17%; África, 41% versus 6%; and Norte América, 47% versus 14%. <sup>(12)</sup>

En el mismo estudio publicado por Kota y colaboradores (2015) se indica que en la región Asiática tiene la más alta frecuencia de 47% (n=5958/12819; 87 estudios; rango 20%-76%). Dentro de esta región, Taiwán tiene la frecuencia de mutación más alta (57% [n=423/739; 9 estudios; rango 36%-76%]), mientras Singapur tiene la frecuencia más baja (40% [n=57/142; 2 estudios; rango 39%-43%]). En la India se reporta una frecuencia de 26% [n=278/1090; 5 estudios; rango 22%-27%]). <sup>(12)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

---

En el momento actual no hay consenso sobre si la determinación del EGFR debe ser realizada en todos los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón de células no pequeñas o bien sólo en población seleccionada. Factores como la escasa evidencia actual sobre la presencia de mutaciones en pacientes con carcinoma escamoso, la necesidad de utilizar de forma racional los recursos tanto humanos como económicos y la dificultad de obtener muestras en algunos pacientes hace que no haya un acuerdo general sobre este tema, recomendándose una decisión consensuada de cada grupo de trabajo multidisciplinar, atendiendo a la mejor evidencia disponible en cada momento y a la situación concreta de cada país. <sup>(13,14)</sup>

La realización de este estudio permitirá presentar una guía en la que se determine los factores relacionados con la mutación del gen del receptor de crecimiento epidérmico con la finalidad de enviar dicho estudio de forma dirigida e introducir la posibilidad de una terapia más individualizada. (Terapia blanco) de esta forma mejorando la calidad de vida, disminución de la progresión así como también el periodo libre de la enfermedad. Todos estos beneficios influyen de forma positiva en el mejoramiento de la institución (impacto económico) ya que disminuye las estancias hospitalarias prolongas, riesgo de infecciones nosocomiales, etc.

También esperamos que este estudio motive a la comunidad académica y científica para el impulso de proyectos de investigación que profundicen en la temática, mejorando la información que se maneja al respecto y dándola a conocer a las autoridades de salud y a la misma población.

Tomando en consideración que el tratamiento individualizado del cáncer de pulmón con terapias dirigidas (dianas) en el subgrupo de pacientes con mutaciones de EGFR ha conllevado un beneficio en supervivencia y calidad de vida de este subgrupo de pacientes, no obtenido hasta el momento con tratamiento quimioterápicos modernos. Esto pone de relevancia la importancia de poder determinar dichas alteraciones para ofrecer a los pacientes el mejor tratamiento disponible para cada caso. <sup>(13,14)</sup>

Un paso vital para poder establecer guías de selección de pacientes es la identificación de los principales factores asociados a la presencia de estas mutaciones en las poblaciones de cada país, y en especial en países como el nuestro donde la información es inexistente. <sup>(15)</sup>

## **PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA**

---

¿Cuáles son los factores asociados a la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en cáncer de pulmón de células no pequeñas, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016.

# **OBJETIVOS**

---

## **Objetivo general**

Determinar los factores asociados a mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EFGR.), en cáncer de pulmón de células no pequeñas, Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016.

## **Objetivos específicos**

1. Identificar características sociodemográficas.
2. Mencionar los antecedentes patológicos y no patológicos.
3. Clasificar el estadio clínico.
4. Identificar el tipo histológico del tumor.

## HIPÓTESIS

---

Los siguientes factores se asocian a un incremento en la ocurrencia de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016:

- No fumadores tienen al menos dos veces más riesgo de presentar mutación en comparación con los no fumadores (Razón de momios de 2)
- Las mujeres tienen al menos 1.5 veces más riesgo de presentar mutación en comparación con los varones (Razón de momios 1.5)<sup>(16-17)</sup>
- Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con tipo histológico “Adenocarcinoma” tienen al menos dos veces más riesgo de presentar mutación en comparación con otros tipos histológicos (Razón de momios de 2).<sup>(16-17)</sup>

## MARCO TEÓRICO

---

### Conceptos Generales del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Las dos formas principales de cáncer de pulmón son células no pequeñas (alrededor del 85% de todos los cánceres de pulmón) y cáncer de pulmón de células pequeñas (aproximadamente 15%)

El cáncer de pulmón de células no pequeñas se puede dividir en tres subtipos histológicos: Carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y cáncer de pulmón de células grandes.

El EGFR ha evolucionado desde un receptor y un ligando en *Caenorhabditis elegans*, un receptor y cinco ligandos en *Drosophila melanogaster* a cuatro receptores y múltiples ligandos en *Homo sapiens*.<sup>(16-17)</sup>

En vertebrados, la familia de receptores EGF, de la que forma parte el EGFR (HER1), está constituida además por otros tres receptores identificados hasta la fecha: HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4).<sup>(16-17)</sup>

Los ligandos que han sido identificados para los receptores ErbB son<sup>(16-17)</sup>:

- Para HER1: Factor de crecimiento epidérmico (EGF), Factor de crecimiento tumoral alfa (TGF $\alpha$ ), Anfiregulina (AR), Betacelulina (BTC), Epiregulina (EPR), Factor de crecimiento ligado a heparina (HB-EGF).
- Para HER2: No hay ligando conocido.

- Para HER3: Neuregulinas 1 y 2 (NRG1, NRG2).
- Para HER4: Betacelulina (BTC), Epiregulina (EPR), Factor de crecimiento ligado a heparina (HB-EGF), Neuregulinas 3 y 4 (NRG3 y NRG4)

## Estructura del EGFR (HER1)

En humanos, el gen que codifica el EGFR (HER1) se encuentra en el brazo corto (región p13-p12) del cromosoma 7. Este gen está compuesto por 28 exones que ocupan un segmento de 75 kb y codifican a una proteína precursora de 1 210 aminoácidos que posee una corta secuencia líder hidrofóbica en su extremo N-terminal usada para su inserción en la membrana, siendo posteriormente eliminada por procesamiento proteolítico, Y quedan finalmente 186 aminoácidos, los que forman una sola cadena polipeptídica. <sup>(16-17)</sup>

El receptor maduro es una glicoproteína integral de membrana de 170 kDa que está constituida por un dominio extracelular amino terminal donde se encuentra el sitio de unión al ligando, un único dominio transmembranal y un dominio citoplásmico carboxilo terminal, en el que se localiza el sitio catalítico responsable de la actividad tirosina quinasa. <sup>(16-17)</sup>

## Activación del EGFR

En ausencia de ligandos, los receptores EGF residen en la membrana de la célula de forma inactiva, distribuidos uniformemente por su superficie, en caveolas o colmenas. En condiciones normales, estos receptores tienen muy pocas

probabilidades de encontrarse en la superficie celular de forma aleatoria. En cualquier caso, cuando se encuentran en la superficie celular por azar tienen la capacidad de transfosforilarse, actividad que se ve rápidamente inhibida por la actividad fosfatasa basal de la célula. <sup>(16-17)</sup>

Es necesaria la dimerización o la oligomerización del receptor para que presente actividad quinasa, desencadenando cascadas de señalización intracelular. La dimerización puede ser entre dos receptores idénticos (homodimerización) o entre diferentes miembros de la misma familia (heterodimerización). <sup>(16-17)</sup>

## Rutas de señalización

Cuando el ligando extracelular se une al EGFR, se produce la dimerización de este, lo que da lugar a la activación de su tirosina quinasa y la transfosforilación de los residuos de tirosina. La ruta de señalización más conocida y mejor caracterizada de las iniciadas por el EGFR activado es la vía Ras/MAPK, que parece ser imprescindible para la proliferación celular mediada por EGF. Otra vía importante tras la activación del EGFR es la del PI3K (fosfatidil inositol 3 quinasa), la cual genera señales de supervivencia celular y previene la apoptosis. Otras rutas de señalización intracitoplasmáticas que son activadas por el EGFR incluyen a los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs), a la fosfolipasa C gamma 1 (PLC- $\gamma$ 1) y a c-Jun N Terminal quinasa (JNK), las cuales están involucradas en procesos de resistencia a apoptosis, migración celular y proliferación y transformación celular respectivamente. <sup>(16-17)</sup>

## Papel de EGFR en el desarrollo normal

La actividad del receptor de EGF es un proceso esencial en el desarrollo del embrión, al estar implicado en la organogénesis de muchos órganos derivados del mesodermo y el ectodermo, tales como cerebro, corazón y pulmón. Frente a su papel crítico en la embriogénesis, en el organismo adulto pierde este papel aunque los receptores de ErbB están involucrados en el desarrollo de los ductos mamarios en la pubertad, la proliferación del lóbulo alveolar en el embarazo y la producción de leche en el postparto. <sup>(16-17)</sup>

## Papel de EGFR en el desarrollo tumoral

El EGFR se expresa en células normales en niveles que van desde 20 000 hasta 200 000 copias por célula. Sin embargo, en células de tumores de origen epitelial como el de pulmón, cabeza y cuello, páncreas, ovario, colon, riñón, vejiga y en los gliomas, el EGFR está sobreexpresado y puede llegar a niveles 20 veces mayores que lo normal. También se ha demostrado que la sobreexpresión de EGFR se correlaciona con un peor pronóstico, mayor índice de proliferación, mayor capacidad invasiva y reducción de supervivencia. <sup>(18-22)</sup>

La presencia de un número excesivamente alto de copias de EGFR en la célula provoca un aumento de la sensibilidad a sus ligandos que, incluso a concentraciones muy bajas, son capaces de estimular las células e inducir proliferación celular. Por otro lado, el proceso de internalización de los receptores en estas circunstancias, es más lento porque se excede la capacidad de endocitosis de la célula, por lo que estas no pueden reprimir adecuadamente la

Transmisión de las señales mitogénicas que se generan de una forma continuada.  
(18-22)

La actividad incontrolada EGFR se ha implicado en muchos factores del crecimiento tumoral, incluyendo la promoción de proliferación celular, la angiogénesis, la invasión, la metástasis y la supervivencia. (18-22)

## Descubrimiento de las mutaciones del EGFR y su papel predictivo

En el año 2004, grupos independientes de investigadores identificaron mutaciones somáticas en el dominio de la tirosina cinasa del gen EGFR en pacientes con respuesta clínica a gefitinib. Estas mutaciones dan lugar a un incremento de la actividad del factor de crecimiento y confieren susceptibilidad al inhibidor porque conllevan cambios conformacionales que incrementan la sensibilidad de las células tumorales a los inhibidores. En otras palabras, estas mutaciones convierten a la célula mutada en «adicta» a las señales del EGFR. Cuando se administra un inhibidor, la activación del EGFR, necesaria para la supervivencia celular, se interrumpe, lo que provoca la muerte celular. Las mutaciones más frecuentes son deleciones in-frame de los nucleótidos 9, 12, 15, 18, o 24 en el exón 19 y mutaciones puntuales CTG/CGG en el exón 21(L858R) (18-22)

### Mutaciones más frecuentes

Mutaciones más frecuentes de dominio tirosina cinasa del gen *EGFR* (23-29)<sup>6</sup>

| Localización | Asociadas a sensibilidad al tratamiento | Frecuencia | Asociadas a resistencia al tratamiento | Frecuencia |
|--------------|---|------------|--|------------|
|--------------|---|------------|--|------------|

|                            |                         |      |                                  |      |
|----------------------------|-------------------------|------|----------------------------------|------|
| <b>EXÓN 18<sup>a</sup></b> | <b>G719C</b>            | 5%   |                                  |      |
|                            | <b>G719S</b>            |      |                                  |      |
|                            | <b>G719A</b>            |      |                                  |      |
|                            | V689M                   |      |                                  |      |
|                            | N700D                   |      |                                  |      |
|                            | E709K/Q                 |      |                                  |      |
|                            | S720P                   |      |                                  |      |
| <b>Exón 19</b>             | <b>Del E746_A750</b>    | ~45% | D761Y                            | < 1% |
|                            | Del E746_T751           |      |                                  |      |
|                            | Del E746_T750 (ins R/P) |      |                                  |      |
|                            | Del E746_T751 (ins A/I) |      |                                  |      |
|                            | Del E746_T751 (ins VA)  |      |                                  |      |
|                            | Del E746_S752 (ins A/V) |      |                                  |      |
|                            | Del L747_E749 (A750P)   |      |                                  |      |
|                            | Del L747_A750 (ins P)   |      |                                  |      |
|                            | Del L747_T751           |      |                                  |      |
|                            | Del L747_T751 (ins P/S) |      |                                  |      |
|                            | Del L747_S752           |      |                                  |      |
|                            | Del L747_752 (E746V)    |      |                                  |      |
|                            | Del L747_752 (P753S)    |      |                                  |      |
|                            | Del L747_S752 (Ins Q)   |      |                                  |      |
|                            | Del L747_P753           |      |                                  |      |
|                            | Del L747_P753 (ins S)   |      |                                  |      |
|                            | Del S752_I759           |      |                                  |      |
| <b>Exón 20</b>             | V765A <sup>a</sup>      | < 1% | <b>T790M (50%)</b>               | ~5%  |
|                            | T783A <sup>a</sup>      |      | D770_N771 <sup>a</sup> (ins NPG) |      |
|                            |                         |      | D770_N771 <sup>a</sup>           |      |
|                            |                         |      | (ins SVQ)                        |      |
|                            |                         |      | D770_N771 <sup>a</sup>           |      |
|                            |                         |      | (insG)                           |      |
|                            |                         |      | V769L <sup>a</sup>               |      |
|                            |                         |      | S768I <sup>a</sup>               |      |
| <b>Exón 21</b>             | <b>L858R</b>            | ~45% |                                  |      |
|                            | L861Q <sup>a</sup>      |      |                                  |      |

<sup>a</sup> La evidencia clínica de la sensibilidad o de la resistencia que confieren estas mutaciones es limitada.

En la actualidad existen diversas técnicas de laboratorio que permiten el análisis de mutaciones en el gen EGFR, si bien la mayoría de ellas se centran en procesos basados en la amplificación del ADN utilizando PCR. <sup>(19-21)</sup> En la mayoría de laboratorios donde actualmente se realizan las determinaciones del EGFR, las técnicas utilizadas son las siguientes: secuenciación automática, Scorpion Amplification Refractory Mutation System (SARMS), PNA-LNA clamp y pirosecuenciación. <sup>(19-21)</sup>

## *Técnicas de biología molecular empleadas para la determinación de mutaciones en el gen EGFR*

| Técnicas  | Sensibilidad (porcentaje de ADN mutado) | Características  |
|---|---|--|
| Secuenciación directa   | 25                                      | Requiere mayor cantidad de ADN mutado para su detección  |
| Método de Sanger  |   | Detecta cualquier mutación<br>Barato   |
| Pirosecuenciación   | 5-10                                    | Requiere equipamiento especial (pirosecuenciador)<br>Kit comercial disponible  |
| PCR cuantitativa en tiempo real                                   |   |  |
| TaqMan PCR  | 10                                      | No hay kit comercial<br>Requiere termociclador de tiempo real<br>Sólo detecta mutaciones específicas   |
| Scorpions ARMS  | 1                                       | Kit comercial disponible con las sondas<br>Requiere termociclador de tiempo real<br>Sólo detecta mutaciones específicas                                    |
| Técnicas de enriquecimiento del alelo mutado                      |   |  |
| PNA-LNA PCR clamp   | 1-0,1                                   | Se precisan sondas LNA para hacer clamp que no son comerciales<br>Requiere amplia experiencia en biología molecular<br>Sólo detecta mutaciones específicas |
| COLD-PCR (CO-amplification at Lower Denaturation temperature)     | 1-0,1                                   | Requiere amplia experiencia en biología molecular. Se puede asociar con técnicas de secuenciación y pirosecuenciación                                      |
| PCR-RFLP (análisis de polimorfismos de fragmentos de restricción) | 5                                       | Sólo detecta mutaciones que generan lugar de restricción   |
| dHPLC (Denaturing High-Performance Liquid Chromatography)         | 1                                       | Requiere equipamiento especial. Precisa experiencia en HPLC. Detecta cualquier mutación  |
| HRM (High Resolution Melting)                                     | 1                                       | Detecta cualquier mutación<br>Precisa equipamiento específico<br>Requiere experiencia en biología molecular  |

### Pirosecuenciación

Constituye un método de secuenciación de ADN basado en el principio de la secuenciación por síntesis. A diferencia del procedimiento de Sanger, donde la terminación de la cadena se lleva a cabo con la incorporación de dideoxinucleótidos, en la pirosecuenciación la detección se basa en la liberación del pirofosfato cuando se produce la incorporación de un nucleótido mediante la ADN polimerasa. El pirofosfato liberado es convertido en ATP por la ATP sulfúrilasa en presencia de adenosina-5' fosfosulfato. El ATP formado permite

la conversión de luciferina en oxiluciferina, produciéndose luz que es proporcional a la cantidad de ATP generado. La ventaja que presenta es que permite detectar cualquier cambio de secuencia igual que la secuenciación genómica estándar pero con una mayor sensibilidad. Requiere un equipamiento especial, un software dedicado y experiencia en la técnica. Recientemente se ha comercializado un EGFR pyro kit (Qiagen).<sup>(19-21)</sup>

## Interpretación de resultados

Los resultados de las pruebas referentes a la presencia de la mutación en el gen del EGFR deben ser inequívocos. Se han descrito numerosas mutaciones diferentes en este gen, pero solamente las que se centran en el exón 19 (deleciones alrededor del dominio LREA) y las mutaciones puntuales en el exón 21 (L858R) han demostrado tener valor predictivo en cuanto a la respuesta a los inhibidores de las tirosina cinasas del EGFR. Se han descrito además otras mutaciones, mucho menos frecuentes, particularmente en los codones 718 y 719 del exón 18, en el exón 21 (L861Q) y en el exón 20 (deleciones/inserciones) cuyo significado es incierto y están en continua revisión en la literatura.<sup>(19-21)</sup>

Cabe señalar también que los estudios moleculares permiten detectar un rango más o menos amplio de mutaciones en función de la técnica utilizada. La secuenciación directa mostrará la secuencia nativa o la mutación detectada. La PCR en tiempo real con sondas específicas informará sobre la presencia o ausencia de mutaciones específicas al no evaluarse todas las posibles y debe tenerse en cuenta la limitación de no ofrecer la garantía absoluta de secuencia nativa. Estas limitaciones, fundamentalmente en relación con los cambios de secuencia analizados y con la

sensibilidad de la técnica, conviene reflejarlas en el informe de manera que el clínico conozca el alcance real del resultado que está valorando. <sup>(19-21)</sup>

## Epidemiología

El cáncer de pulmón es un serio problema de salud, el cual causa >1.6 millones de nuevos diagnósticos de cáncer en el año, comprendiendo el 13% de los diagnósticos nuevos de cáncer y una mortalidad de aproximadamente 1.4 millones con un 18% de todas las neoplasias.<sup>1</sup>

De acuerdo con las estadísticas más recientemente publicadas, sólo en Estados Unidos se diagnostican más de 219.000 casos cada año. En 2010 fue el segundo tumor en incidencia tanto en varones como en mujeres (por detrás del cáncer de próstata y del de mama, respectivamente). La incidencia ya es similar en ambos sexos y está en torno al 15% en varones (116.090 casos) y al 14% en mujeres (103.350 casos). Es un tumor cuya letalidad es muy elevada, ya que la tasa de supervivencia relativa a 5 años no supera el 10% en la mayoría de países, y por ello globalmente se considera que las cifras de mortalidad son cercanas a las de incidencia. En Estados Unidos es la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos, con unas cifras del 30% en varones (88.900 pacientes) y del 26% en mujeres (70.490) <sup>2</sup>. En Europa, en el año 2008 se diagnosticaron 3,2 millones de casos nuevos de cáncer y fallecieron 1,7 millones de personas por esta causa <sup>3,4</sup>.

La Tasa de supervivencia relativa a 5 años en EEUU para el periodo 2001-2007 era del 16.3% el cual era para 1995-1997 de 12.3%. La supervivencia a 5 años depende del estado al momento del diagnóstico siendo de 54% para enfermedad local de 24% para enfermedad regional y de 4% para enfermedad a distancia. Las

características asociadas a peor pronóstico incluyen edad avanzada, sexo masculino y Afro-Americanos <sup>1</sup>.

## Factores de riesgo

### Factores de riesgo de cáncer de pulmón

**Estatus socioeconómico:** Cada vez más, el cáncer de pulmón es más probable que ocurra en las poblaciones más pobres y menos educadas, Refluyendo el creciente gradiente de fumar con Indicadores socioeconómicos que incluyen ingresos, educación, Y ocupación. Este patrón se observó durante décadas en Estados Unidos y en muchos países en todo el mundo. <sup>1</sup>

En Canadá, el riesgo de cáncer de pulmón fue inversamente asociado con Ingresos, educación y clase social, el menor nivel socioeconómico<sup>1</sup>

**Sexo:** Las tendencias indican que la prevalencia del tabaquismo en hombres era mayor que en las mujeres; sin embargo por el inicio de tabaquismo en mujeres el cáncer comenzó más tarde, Sin embargo los datos por primera vez detectaron un descenso significativo en las tasas de incidencia y mortalidad en las mujeres estadounidenses. Actualmente más hombres que mujeres todavía mueren por cáncer de pulmón.

De acuerdo con las estadísticas más recientemente publicadas, sólo en Estados Unidos se diagnostican más de 219.000 casos cada año. En 2010 fue el segundo tumor en incidencia tanto en varones como en mujeres (por detrás del cáncer de próstata y del de mama, respectivamente). La incidencia ya es similar en ambos sexos y está en torno al 15% en varones (116.090 casos) y al 14% en mujeres (103.350 casos). Es un tumor cuya letalidad es muy elevada, ya que la tasa de

supervivencia relativa a 5 años no supera el 10% en la mayoría de países, y por ello globalmente se considera que las cifras de mortalidad son cercanas a las de incidencia. En Estados Unidos es la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos, con unas cifras del 30% en varones (88.900 pacientes) y del 26% en mujeres (70.490) <sup>2</sup>. En cuanto a las cifras en Europa, en el año 2008 se diagnosticaron 3,2 millones de casos nuevos de cáncer y fallecieron 1,7 millones de personas por esta causa <sup>3,4</sup>.

La Tasa de supervivencia relativa a 5 años en EEUU para el periodo 2001-2007 era del 16.3% el cual era para 1995-1997 de 12.3%. La supervivencia a 5 años depende del estado al momento del diagnóstico siendo de 54% para enfermedad local de 24% para enfermedad regional y de 4% para enfermedad a distancia. Las características asociadas a peor pronóstico incluyen edad avanzada, sexo masculino y afro-americano. <sup>1</sup>

### **Raza y etnia**

Las tasas de incidencia del cáncer son similares entre los estadounidenses de raza blanca, pero las tasas es alrededor del 47% mayor entre los hombres afroamericanos que entre hombres blancos. <sup>1,5</sup>

Indicios de cambios en la cohorte de nacimientos en Enfermedad se puede encontrar en los cambios en las tasas en los jóvenes.

Entre 1992 y 2006 entre los 20 y los 39 años reveló un estrechamiento similar de la brecha racial en este grupo de edad, Llevando a la inferencia que la caída entre los estadounidenses resultaron de la notable disminución de la Prevalencia de tabaquismo entre los jóvenes afroamericanos desde los años setenta. Si esta inferencia es correcta y continúa Se puede anticipar el estrechamiento de la disparidad racial. <sup>1,5</sup>

**Exposición ambiental al humo de tabaco:** Esta se reportó por primera vez hace más de 30 años siendo este de 35 y 25% en hombres y mujeres respectivamente en comparación con los no expuestos. El estudio EPIC (European Prospective into Cáncer and Nutrición) en el que incluyó 50,000 pacientes de 10 países Europeos entre 1993 y 1998, siendo el riesgo relativo para desarrollar cáncer de 1.34%, para los exfumadores de 2.32% y para los no fumadores de 1.05%, el riesgo fue mayor para los hombres y aquel que tenía lugar en el domicilio o trabajo. <sup>5-7</sup>

Los cuatro tipos histológicos de cáncer causado por el tabaquismo son: adenocarcinoma que se ha vuelto más común, mientras que las células escamosas y el carcinoma ha disminuido. Este cambio es notable porque el adenocarcinoma tiende a aparecer más periféricamente y Carcinoma de células escamosas más centralmente

El principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón es el tabaquismo el cual está relacionado en un 80-90% de los casos, teniendo estos 20 veces más riesgo de desarrollarlo que los que no fuman, este ocurre sobre los 20 años de fumado. Se estima que entre 5-15% de los hombres y 15-50% de las mujeres <sup>5-7</sup>

**Exposición a humos de combustión domestica:** En un estudio de casos y controles realizado en Asia con más de 672 mujeres diagnosticados de cáncer de pulmón (la mayoría no fumadoras) y con 735 controles se identificó el humo de aceite de colza como un factor que aumentaba el riesgo, cocinar más de 30 veces a la semana aumentaba el riesgo, igualmente la exposición a humo de carbón; El riesgo relativo fue de 1.5% al usar estufa doméstica. <sup>5-7</sup>

**Susceptibilidad Genética o hereditaria:** Existe evidencia que las tasas de CP son mayores en aquellos con antecedentes familiares sean fumadores o no. La base de datos son el registro familiar de Utah con más de 125,000 individuos y el registro Sueco del cáncer con más 1,200,000 casos, es riesgo relativo que arrojan es de 2.55% y 1.5% respectivamente cuando existe un familiar de primer grado, comparados con el Ca de mama (1.5%) y colon (1.9%).

Los genes se sitúan en mutaciones germinales de TP53 presentes en familias con el síndrome de Li-Fraumeni, línea germinal de mutaciones del receptor EFGR y las variantes genéticas polimórficas de la enzima CYP1A1 (Exón 7) que participa en la metabolización de los hidrocarburos aromáticos policíclicos y gen GSTM1 (Gluthatione M Transferase M1), Locus 15q25 y 5q25.<sup>5-7</sup>

**Exposición Profesional:** Gas Radón, Asbesto (RR: 3.60%) El radón es un gas radiactivo que se origina naturalmente al descomponerse el uranio en el suelo y las rocas. Según la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (*Environmental Protection Agency*, EPA), el radón es la segunda causa principal de cáncer de pulmón en este país, y es la causa principal entre los no fumadores.

El Asbesto se encuentra principalmente en los sistemas de calefacción, pisos y tejados. Se empleó también en guantes para chimenea, cobertores para la tabla de planchar y algunas secadoras de cabello. Las fibras microscópicas pueden dispersarse en el aire cuando un material que contiene asbesto se daña o desintegra con el tiempo. La presencia de estas fibras en los pulmones por un período de veinte, treinta o más años puede producir asbestosis (fibrosis pulmonar), el humo del tabaco junto con la exposición al asbesto parece ser sinérgico en aproximadamente 5 veces.<sup>5-7</sup>

**Factores Hormonales:** Papel de los estrógenos en la angiogénesis y vías de señalización así como crecimiento y diferenciación celular, Los estrógenos están relacionados con el desarrollo de cáncer de mama, endometrio y pulmón. Se ha observado que las muestras de cáncer de pulmón en mujeres son más susceptibles a presentar receptores hormonales (RE) que las muestras de hombres, Esta diferencia podría contribuir a explicar parcialmente las diferencias en la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia entre mujeres y hombres. Por inmunohistoquímica se detectó la expresión de los RE en 7 - 97% de los casos.<sup>6-7</sup>

**Enfermedades pulmonares previas:** Asma, neumonía, fibrosis pulmonar idiopática o tuberculosis tienen un riesgo aumentado en el desarrollo de Cáncer de pulmón.

El diagnóstico de EPOC se ha asociado a una tasa más alta de CP, diversos estudios han demostrado que es una causa común de muerte entre los afectados de EPOC es el CP, sobre todo en EPOC leve y moderada. Asimismo, otros trabajos han mostrado que la obstrucción de la vía aérea se asocia a un incremento de 4 a 6 veces en el riesgo de desarrollar CP, independientemente de la historia tabáquica.<sup>8</sup>

**Virus oncogénicos:** El que más se ha relacionado Virus de Papiloma Humano (VPH) serotipo 16/18 en más del 50% de las muestras con CP.

En trabajos asiático, la infección HPV en cáncer de pulmón no microcítico es mayor en mujeres (57,6% frente al 41,1%,  $p = 0,048$ ) y no fumadores (10,12 veces superior). Sin embargo mencionan que existe la posibilidad que la infección HPV sea más frecuente en pacientes con mutación EGFR o sensibles a erlotinib. Se ha

publicado que la infección HPV aumenta en cáncer de pulmón no microcítico respondedores a gefitinib (75% frente al 0%) y este actúa principalmente sobre EGFR mutado. De hecho, se describe una mayor incidencia de mutaciones del EGFR e infección por HPV en poblaciones similares: mujeres, asiáticas, no fumadoras y con adenocarcinomas.<sup>10</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

---

### Tipo de estudio

Se llevará a cabo un estudio observacional, analítico, prospectivo, tipo de casos – controles.

### Área de estudio

Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, ubicado del mercado Roberto huembés 1 cuadra al oeste. Hospital de referencia nacional, tiene un total de 217 camas sensables. Entre las diferentes especialidades que ofrece, cuenta con el Centro de referencia nacional de oncología médica que atiende anualmente a una población de 1374 pacientes con cáncer, de ellos 41 con cáncer de pulmón. Captando casos de forma prospectiva en el período de enero del 2015 a diciembre del 2016.

### Universo

El universo está constituido por todos los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que se han confirmado en nuestra unidad.

### Población y muestra

Se decidió incluir todos los casos de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células no pequeñas que cumplieren los criterios de selección y que fuesen captados durante el período de estudio. Por lo que se procedió a evaluar todo paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas que se han venido diagnosticando a lo largo del período de los estudios. En cada paciente se tomó una muestra de biopsia obtenido por broncoscopia o biopsia pleural para análisis de mutaciones del receptor para factor de crecimiento epidérmico (EFGR) y se

revisó el expediente en una sola ocasión. Al final del período se incluyeron en el estudio 49 casos. Según los resultados de un estudio de prevalencia que forma parte de esta misma iniciativa se identificaron todos los pacientes con resultados positivos para presencia de la mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (n=10 casos) y los controles con resultados negativos (n=39).<sup>4</sup>

### Muestra

Muestreo sin norma: Se decidió investigar todos los casos y controles disponibles después de elaborar un listado de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de finiendo los casos y controles de la siguiente forma.<sup>(30)</sup>

#### Casos:

Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con resultado positivo para mutación receptor del factor de crecimiento epidérmico a partir de la análisis en tejido pulmonar (por pirosecuenciación) obtenido por broncoscopia o biopsia pleural, atendidos durante el período de estudio. La muestra de casos fue 10 pacientes.

#### Controles:

Pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con resultado negativo para mutación receptor del factor de crecimiento epidérmico a partir de la análisis en tejido pulmonar (por pirosecuenciación) obtenido por broncoscopia o biopsia pleural, atendidos durante el período de estudio. La muestra de controles fue de 39 pacientes.

La razón de controles por cada caso en este estudio fue de 3.9 controles por cada 1 caso. Potencia del estudio, despejando la siguiente fórmula: PS Power and Sample Size Calculation, versión 2.1-2007(Copyright © 1997 by William D. Dupont and Walton D. Plummer)

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Y donde  $c = m/n$  es el número de controles por cada caso. Así, el número de controles vendría dado por  $m = c \times n$ .

Con esta muestra se obtuvo un poder del 80%, una confianza del 5% y un margen de error máximo de 5%. Para ver cálculo de estos parámetros visitar la siguiente calculadora en línea: <http://powerandsamplesize.com/Calculators/>

### Criterios de selección

Para casos

Criterios de inclusión de casos

- Paciente de 16 años o más
- Ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Con diagnóstico confirmado por análisis de biopsia por servicio de patología.
- Que cuente con espécimen adecuado para análisis de mutación del receptor del

Factor de crecimiento epidérmico.

- Con resultado positivo para detección de mutación del receptor del factor de Crecimiento epidérmico por análisis de biopsia a través de pirosecuenciación

Criterios de exclusión de casos

- Que el análisis de la mutación no se haya podido realizar por problemas con la Técnica o con la muestra

Para controles

- Paciente de 16 años o más
- Ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Con diagnóstico confirmado por análisis de biopsia por servicio de patología.
- Que cuento con espécimen adecuado para análisis de mutación del receptor del Factor de crecimiento epidérmico.
- Con resultado negativo para detección de mutación del receptor del factor de Crecimiento epidérmico por análisis de biopsia a través de pirosecuenciación

Criterios de exclusión

- Que el análisis de la mutación no se haya podido realizar por problemas con la Técnica o con la muestra

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN

Prueba piloto Previo a la ejecución de la recolección principal se realizó una prueba piloto, donde se investigó una muestra de 5 pacientes atendidos en el Hospital

durante el período de estudio. Durante esta prueba piloto se aplicó un instrumento de recolección para evaluar su validez tomando, Como fuente de información los expedientes clínicos (fuente secundaria). Posterior al análisis de la prueba piloto se diseñó el instrumento final.

### El instrumento

El instrumento estará conformado de preguntas cerradas y abiertas, constará de las siguientes grandes secciones:

- A. Factores de riesgos relacionados con las características sociodemográficas
- B. Factores de riesgos relacionados con antecedentes patológicos y no Patológicos de los pacientes.
- C. Antecedentes relacionados con la presentación clínica del tumor

Detección de mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

En todo pacientes atendidos en el centro Nacional de oncología médica del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, con sospecha de cáncer de pulmón se confirmó el diagnóstico de cáncer y el tipo histológico a través de biopsia de tejido tumoral. Como parte del procedimiento en cada paciente se tomaron bloques de muestras de tejido tumoral cubiertas en parafinas y fijadas con formalina (formalin-fixed paraffinembed FFPE) o de 3 a 5 secciones de tejido de 10 um de grosor que contengan al menos 20% de células tumorales evaluadas en láminas de H&E (hematoxilinaeosina).

Dichas muestras fueron enviadas a las instalaciones de Cancer Gene tic Laboratorios para análisis de la presencia de mutaciones del receptor para factor de crecimiento epidérmico (EFGR). Las muestras fueron trasportadas a temperatura ambiente.

Una vez en el laboratorio el análisis de las mutaciones se hizo a través de PCR en tiempo real (reacción en cada de polimerasa) seguido por pirosecuenciación del ADN aislado de los especímenes de tejidos estudiados. Los productos de PCR fueron sometidos a pirosecuenciación. Esta tecnología permite determinar una secuencia de ADN a gran escala, aplicable a genomas completos, mediante luminiscencia. Esta técnica es más rápida y más barata que la secuenciación por el método de Sanger.

Los análisis fueron realizados en las instalaciones de “Cáncer Gene tic Laboratories” (CLG) ubicadas en New Jersey Estados Unidos de América. Licencia CGI Laboratory CAP (Laboratory #: 7191582, AU-ID: 1434060), CLIA (Certificate #: 31D1038733), New Jersey (CLIS ID #: 0002299), New York State (PFI: 8192), Pennsylvania (031978), Florida (800018142), Maryland (1395), California (COS 800558)

A continuación se detalla la forma de reporte de los resultados:

| Master Mix   | Exon 18   | Exon 19   | Exon 20   | Exon 21   |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cambio de nucleótido   | Neg / Pos | Neg / Pos | Neg / Pos | Neg / Pos |
| Cambio de aminoácido   | Neg / Pos | Neg / Pos | Neg / Pos | Neg / Pos |
| Frecuencia %   | Neg / Pos | Neg / Pos | Neg / Pos | Neg / Pos |
| Interpretación: Mutación del receptor EFGR detectada / no detectada<br>Contenido de tumor en la muestra analizada por el patólogo: expresada en %<br>Realización de microdissección: SI / NO |           |           |           |           |

## Listado de variables

### A. Factores de riesgos relacionados con las características sociodemográficas

1. Edad
2. Sexo
3. Procedencia
4. Antecedente de ocupación de riesgo
5. Etnia

### B. Factores de riesgos relacionados con antecedentes patológicos y no Patológicos de los pacientes.

6. Antecedente de consumo de tabaco
7. Antecedente de exposición ocupacional a humo de leña
8. Antecedente de exposición ocupacional a asbesto
9. Antecedente de enfermedades crónicas
10. Antecedente de familiares con cáncer en primer grado de consanguinidad

### C. Antecedentes relacionados con la presentación clínica del tumor

11. Estadio del tumor
12. Tipo histológico

## Operacionalización de las variables

| No. | Variable            | Definición  | Indicador                                | Valor / Escala                                 |
|-----|---------------------|---|--|--|
| 1   | Edad                | Tiempo transcurrido en años desde la fecha de nacimiento hasta el momento del estudio | Dato registrado en el expediente clínico | <30<br>31-40<br>41-50<br>51-60<br>61-70<br>>70 |
| 2   | Sexo                | Características fenotípicas que diferencian a un hombre de una mujer.                 | Dato registrado en el expediente clínico | Femenino<br>Masculino                          |
| 3   | Procedencia         | Punto de origen geográfico de una persona   | Dato registrado en el expediente clínico | Municipio de procedencia                       |
| 4   | Área de procedencia | Lugar de residencia al momento de su ingreso  | Dato registrado en el expediente clínico | Rural<br>Urbano                                |
| 5   | Ocupación           | Actividad laboral a la que se dedica  | Dato registrado en el expediente clínico | Domestica<br>Oficinista                        |

|   |       |   |   |  |
|---|-------|---|---|--|
|   |       |   |   | Trabajadores del sector<br>Servicio<br>Mineros<br>Aisladores<br>Conductores<br>Trabajadores del metal<br>Estilistas / Sector de<br>belleza<br>Cocinera<br>Tortilleras<br>Trabajo informal en la calle<br>Otros |
| 6 | Etnia | Factores biológicos,<br>morfológicos de un grupo<br>humano. | Dato registrado en el<br>expediente clínico | Caucásica – Americana<br>Caucásica – Europea<br>Asiática<br>Negra<br>Etnias del caribe<br>Nicaragüense   |

|   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
|   |  |   |  | Indígena del pacífico<br>Mestizo   |
| 7 | Antecedentes de exposiciones de riesgo | Probabilidad que se produzca un evento y sus consecuencias negativas. | Dato registrado en el expediente clínico | Antecedente de consumo de tabaco<br>Antecedente de consumo de marihuana<br>Antecedente de exposición a humo de leña<br>Antecedente de exposición a asbesto |
| 8 | Estadio del tumor                      | Extensión o invasión tumoral  | Dato registrado en el expediente clínico | Estadio 0 (carcinoma in situ)<br>Estadio I<br>Estadio II<br>Estadio IIIA<br>Estadio IIIB<br>Estadio IV   |

|    |  |   |   |  |
|----|--|---|---|--|
| 9  | Tipo histológico                                     | Variedad microscópica de un tumor.  | Reporte de patología  | Carcinoma de células epidérmico o escamoso.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenocarcinoma.</li> <li>- Carcinoma de células grandes.</li> <li>- Otros</li> </ul> |
| 10 | Presencia de la mutación                             | Alteración o variación del código genético.   | Reporte de laboratorio  | Si<br>No   |
| 11 | Subtipo de mutación según sensibilidad - resistencia | Alteración o variación genética de un tumor que lo convierte en respondedor a terapia blanco. | Reporte de laboratorio  | Asociado a sensibilidad<br>Asociado a resistencia  |
| 12 | Subtipo de mutación según exón                       | Alteración o mutación de una región específica del gen  | Reporte de laboratorio<br><ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio del nucleótido</li> <li>- Cambio del aminoácido</li> <li>- Porcentaje por exón</li> </ul> | Exon 18<br>Exon 19<br>Exon 20<br>Exon 21   |

## Técnicas de procesamiento y análisis de la información

### Análisis de datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa SPSS 20.0 versión para Windows (SPSS Inc 2011).

Las variables categóricas (conocidas como cualitativas): Se describen en términos de frecuencias absolutas (número de casos observados) y frecuencias relativas (porcentajes) (análisis univariado). Los datos son mostrados en tablas de contingencia. Los datos son ilustrados usando gráficos de barra. Las variables cuya frecuencia fuese cero o bien no se reportasen en los expedientes clínicos serán omitidas de las tablas y gráficos.

Para explorar la asociación entre dos variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado ( $X^2$ ). En este estudio todas las variables son expresadas en forma de categorías.

Se consideró que una asociación o diferencia es estadísticamente significativa, cuando el valor de  $p$  es  $<0.05$ . Las pruebas estadísticas para contraste de hipótesis se llevaron a cabo a través del programa SPSS 20.0 (análisis multivariado)

Para la identificación de los factores de riesgo se calculó Razón de Momios (RM) usando un modelo de regresión logística con el programa SPSS tomando en cuenta aquellas variables que resultaron significativas durante el análisis univariado y multivariado. También se estimarán intervalos de confianza del 95% de cada uno de los estimados de RM.

## Estrategias para control del sesgo y factores de confusión

Los factores de confusión fueron controlados a través de un análisis multivariado por regresión logística. Este tipo de análisis permite incluir de forma simultánea todos los potenciales factores de riesgo y el resultado obtenido representa un parámetro ajustado o controlado por la influencia del resto de variables

El sesgo de información se trató de reducir a través de la estandarización de los procedimientos de llenado de la ficha de recolección de la información. Previo a la recolección se realizó una prueba piloto para validar el instrumento y posteriormente se realizó un entrenamiento con las dos personas que llenaron todas las fichas y revisaron todos los expedientes (el autor de esta tesis y un colaborador). Las mismas dos personas revisaron todos los expedientes.

Para reducir el sesgo de clasificación, se realizó un listado de todos los pacientes y se aplicaron criterios de selección tanto para casos como para controles y la fuente de información fue el expediente clínico.

### **Consideraciones éticas**

El estudio recibirá la autorización del Hospital para su realización y revisión de los expedientes clínicos. Se garantizará la privacidad y confidencialidad suprimiendo el nombre del paciente utilizando un código para la identificación del expediente. La información obtenida será única y exclusivamente para fines de investigación.

## RESULTADOS

---

### *Factores relacionados con las características sociodemográficas*

Con respecto a la distribución porcentual de los grupos etáreos se observó que en los casos el 30% era menores de 50 años, el 50% de 51 a 70 años y el 20% mayor de 70 años. Mientras que en los controles solo el 17.9% era menor de 50 años, el 41% estaba entre 51 y 70 años y el 33.3% tenía más de 70 años. Las diferencias observadas entre los casos y los controles con respecto a la edad fueron estadísticamente significativas, en los casos el porcentaje de pacientes menores de 50 años fue casi el doble ( $p=0.04$ ). (Ver cuadro 1)

Con relación al sexo en los casos el 80% era del sexo femenino y en los controles solo el 41% era femenino. La diferencia observada fue estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) (ver cuadro 1)

En cuanto a la procedencia no se observaron diferencias significativas entre casos y controles, en ambos grupo el porcentaje de casos de procedencia urbana fue cercano al 60%. ( $p=0.34$ ) (Ver cuadro 1).

En cuanto al origen étnico, no fue posible compara las etnias, ya que la gran mayoría fue mestizo ( $n=44$ ; 89.8%), hubo pocos casos de raza negra ( $n=4$ ; 8.1%) y solo un caso de raza caucásica (ver cuadro 1)

### *Factores relacionados con los antecedentes patológicos y no patológicos*

Con respecto al antecedente de consumo de tabaco, en los casos el 70% nunca había fumado, el 20% lo había hecho en el pasado y solo el 10% lo hacía actualmente. Mientras que en los controles solo el 28% refiere nunca haber fumado, el 56% refiere haberlo hecho en el pasado y el 15% indica que lo hace actualmente. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). (Ver cuadro 2)

Con respecto a la exposición ocupacional a humo de leña, en los casos el 40% refiere nunca haber estado expuesto, el 40% haber estado expuesto en el pasado y solo el 20% señala estar expuesto actualmente. En los controles el 33% nunca ha estado expuesto, el 49% estuvo expuesto en el pasado y el 18% está expuesto actualmente. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.543$ ) (Ver cuadro 2)

Del total de paciente estudiado solo 1 caso refiere haber estado expuesto ocupacionalmente a asbesto. Las diferencia entre casos y controles no fue estadísticamente significativa ( $p=0.921$ ) (Ver cuadro 2).

Con respecto a los antecedentes patológicos, en los casos el 30% tenía antecedente de HTA, el 20% de diabetes y el 30% otras enfermedades crónicas. Mientras que en los controles el 15% tenía HTA, el 10% diabetes y un 15% otras enfermedades crónicas. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.76$ ) (Ver cuadro 2)

En cuanto al antecedente de cáncer en un miembro de la familia con primer grado de consanguinidad, en los casos el 30% tenía dicho antecedente y en los controles el 20%. La diferencia observada no fue estadísticamente significativa. (Ver cuadro 2)

#### *Factores relacionados con las características del tumor*

Con relación al estadio del tumor, 60% tenía estadio IV al momento del diagnóstico y el 20% estadio IIIB. En los controles la tendencia fue similar, el 77% tenía estadio IV y el 15% estadio IIIB. La diferencia observada no fue estadísticamente significativa. ( $p=0.732$ ). (Ver cuadro 3).

En cuanto al tipo histológico, en los casos el 70% era de tipo adenocarcinoma y el 10% carcinoma de células epidermoides. En los controles el 59% era tipo adenocarcinoma y el 36% tipo carcinoma de células epidermoides. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) (Ver cuadro 3)

#### *Evaluación de la asociación entre las características sociodemográficas y el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico.*

El análisis multivariado a través de regresión logística reportó los siguientes hallazgos no ajustados. (Ver cuadro 4).

Se observó un incremento no significativo del riesgo de presentar mutación en los pacientes mayores de 50 años (RM 1.1; IC 95% 0.6-1.6), ni en pacientes laborando en ocupaciones de riesgo (RM 0.9; IC 95% 0.4-1.3) (Ver cuadro 4).

Se observó un incremento significativo del riesgo de presentar mutación en pacientes del sexo femenino (RM 4.2; IC 95% 1.4-7.2), de procedencia urbana (OR 1.8; IC 95% **1.1 – 3.1**). **No fue posible estimar el riesgo para etnia** (Ver cuadro 4).

*Evaluación de la asociación entre las características los antecedentes patológicos y no patológicos y el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico,*

No se asociaron un incremento del riesgo la exposición a humo de leña (RM 0.8; IC 95% 0.2 -1.3), el antecedente de enfermedades crónicas (RM 1.2; IC 95% 0.2 - 1.3), ni las ocupaciones de riesgo (RM 0.7; IC 95% 0.2 – 1.4). (Ver cuadro 5).

Se asociaron a un incremento significativo del riesgo el antecedente de no consumo de tabaco (RM 7.1; IC 95% 3.2 -11.3) y el antecedente de familiares con cáncer (ORM 2.8; IC 95% 1.4 -4.2). (Ver cuadro 5).

*Evaluación de la asociación entre las características del tumor y el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico*

Los estadios clínicos III y IV versus otros estadios clínicos no se asociaron a un incremento significativo del riesgo (RM 1.1; IC 95% 0.5-1.6) (Ver cuadro 6).

El tipo histológico adenocarcinoma versus otros tipos histológicos se asoció a un incremento significativo del riesgo (RM 1.9; IC 95% 1.4-2.7) (Ver cuadro 6).

*Resultados de análisis multivariados para identificación de factores de riesgo controlados o ajustados por otras covariables*

El análisis multivariado a partir de un modelo de regresión arrojó que los únicos factores que se asociaron a un incremento significativo del riesgo de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico fueron (Ver cuadro7): El sexo femenino (RM 3.4; IC 95% 2.1-6.2), el antecedente de nunca haber fumado (OR 2.2; IC 95% 1.4-1.9) y el tipo histológico adenocarcinoma (OR 5.1; IC 95% 3.2-8.9) (Ver cuadro 7).

## DISCUSIÓN

---

El presente estudio es el primero en nuestra institución abordando esta temática y hasta donde llega nuestro conocimiento es el primero que se realiza en el país.

El tratamiento individualizado del cáncer de pulmón con terapias dirigidas (dianas) en el subgrupo de pacientes con mutaciones de EGFR ha conllevado un beneficio en supervivencia y calidad de vida de este subgrupo de pacientes, no obtenido hasta el momento con tratamiento quimioterápicos modernos. Esto pone de relevancia la importancia de poder determinar dichas alteraciones para ofrecer a los pacientes el mejor tratamiento disponible para cada caso. <sup>(13)</sup>

Los resultados del presente estudio representan un paso importante en la identificación de los principales factores asociados a la presencia de estas mutaciones en nuestra población.

En el presente estudio se observó que las mujeres con cáncer de pulmón de células pequeñas presentaron 3 veces más riesgo de tener una mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico en comparación con los varones. Este hallazgo se corresponde con lo reportado Kosaka y colaboradores (2004) que indican que en todas las regiones la frecuencia de mutaciones es más alta en mujeres comparada con varones: Europa, 22% versus 9%; Asia-Pacífico 60% versus 37%; India subcontinental, 31% versus 23%; África, 48% versus 8%; and Norte América 28% versus 19%.<sup>(10)</sup> A pesar de pareciere consenso que dicha mutación es más frecuente en mujeres hay algunos estudios que tiene hallazgos

diferentes, por ejemplo Midha (2015) y colaboradores señalan que en un estudio reportado en Bangladesh, se encontró una frecuencia más alta en hombres (26% en hombres versus 14%, en mujeres).<sup>(11)</sup>

En el presente estudio la mutación fue más frecuente en no fumadores. Las personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas tenía hasta 2 veces más riesgo de presentar dicha mutación en comparación con las personas fumadores. En el mismo estudio reportado por Kota y colaboradores (2015) refieren frecuencias más alta en subpoblaciones de no fumadores en comparación con no fumadores: Europa, 35% versus 8%; Asia-Pacífico, 64% versus 33%; India subcontinental, 32% versus 17%; África, 41% versus 6%; and Norte América, 47% versus 14%.<sup>(12)</sup>

En esta investigación se observó que las personas de etnia caucásica tenían dos veces más riesgo de presenta la mutación. Los resultados reportados en la literatura internacional con respecto a la etnia hay una gran variabilidad de resultados, por lo que aunque sea significativo la etnia caucásica pareciese que no es la única etnia con riesgo importante de presentar dicha mutación. Por ejemplo, en la región de Sudamérica, hay gran variación entre países con respecto a la frecuencia de mutaciones (36% [n=250/686; 5 estudios; rango 9%-67%])<sup>(12)</sup> Kota y colaboradores (2015) señalan que en la región Asiática tiene la más alta frecuencia de 47% (n=5958/12819; 87 estudios; rango 20%-76%). En la India se reporta una frecuencia de 26% [n=278/1090; 5 estudios; rango 22%-27%]).<sup>(12)</sup>

Australia, una población con predominio caucásico presenta una frecuencia aproximada de mutación en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de 12% [n=69/570; 4 estudios; rango 7%-36%])

Con respecto al tipo histológico, todos los estudios publicados hasta la fecha coinciden en que el adenocarcinoma es el tipo histológico asociado a una mayor frecuencia de la mutación. Silverman y colaboradores (2013)<sup>12</sup> reportan que el los pacientes con cáncer de pulmón d células no pequeñas de tipo adenocarcinoma tiene 3 veces más riesgo de presentar la mutación del gen del receptos del factor epidérmico. En este estudio se observó que los pacientes con tipo adenocarcinoma tenía 5 veces mayor probabilidad de tener esta mutación.

De forma general se puede decir que los resultados de este estudio son de gran utilidad al personal del ámbito médico ya que permitió identificar los aspectos en donde se debe realizar una mejor evaluación diagnóstica de los pacientes con cáncer de pulmón con relación al riesgo de presentar este tipo de mutaciones.

## CONCLUSIONES

---

1. En el presente estudio el único factor sociodemográficos asociados a un incremento del riesgo de presentar mutación del receptor EFGR, fue el sexo. Las mujeres presentaron mayor riesgo de presentar mutación en comparación con los varones.
2. Con respecto a los antecedentes patológicos, ninguno estuvo asociado de forma significativa a mayor riesgo de presentar mutación del receptor EFGR, en la población estudiada.
3. En cuanto a los antecedentes no patológicos, únicamente el antecedente de nunca haber fumado se asoció a un incremento del riesgo de presentar mutación del receptor EFGR, en los pacientes estudiados.
4. Con respecto a los factores relacionados con el tumor, el estadio clínico al momento del diagnóstico no estuvo asociado a la presencia de la mutación del receptor EFGR. Por el contrario, el tipo histológico si estuvo asociado. El tipo adenocarcinoma se asoció a mayor riesgo mutación del receptor EFGR, en comparación a otros tipos histológicos.

## RECOMENDACIONES

---

Basado en los resultados del estudio recomendamos lo siguiente: Proponer enviar la mutación a pacientes que presenten los principales factores asociados a la mutación del gen del receptor de crecimiento epidérmico considerando lo siguiente :

- Promover la detección de dicha mutación ya sea a través del establecimientos de acuerdos con laboratorios certificados o a través del desarrollo de capacidades diagnósticas en nuestros hospitales nacionales, tanto de infraestructura como de recursos humanos.
- Considerar realizar la detección de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, no solo en los casos avanzados de cancer de pulmón de células no pequeñas, como convencionalmente se ha recomendado, sino en pacientes seleccionados que presente factores de riesgo tales como el sexo femenino, la ausencia del antecedente de fumado y adenocarcinomas..
- Ofrecer una consejería oportuna a los pacientes en relación a la posibilidad de realizarse las pruebas correspondientes para detección de la de la mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, debido a la relación de dicha mutación con ciertas alternativas terapéuticas, que en otras experiencias y unidades hospitalarias a nivel mundial han demostrado tener un impacto considerable en la sobrevida de los pacientes.
- Debido a la poca información a nivel de Nicaragua sobre esta temática, recomendamos a la comunidad académica y científica impulsar nuevos proyectos de investigación mejorando la información que se maneja al respecto y dando a conocer a las autoridades de salud y a la misma población los resultados de la presente investigación y de futuras investigaciones.

## BIBLIOGRAFÍAS

---

1. Ministerio de Salud. Oficina Nacional de Estadísticas. Indicadores Básicos de Salud 2005- 2012.
2. Cheng T-YD, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME: **The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics.** *Journal of Thoracic Oncology* 2016, **11**(10):1653-1671.
3. Stewart B, Wild CP: **World cancer report 2014.** *World* 2016.
4. Torre LA, Siegel RL, Jemal A: **Lung cancer statistics.** In: *Lung Cancer and Personalized Medicine.* edn.: Springer; 2016: 1-19.
5. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ: **Epidemiology of lung cancer.** *Surgical oncology clinics of North America* 2016, **25**(3):439-445.
6. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human nonsmall cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; **62**(7):2141–2150.
7. Mitsudomi T, Yatabe Y: **Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer.** *FEBS journal* 2010, **277**(2):301-308.
8. Barreiro E. EPOC y cancer de pulmon. *Arch Bronconeumol.* 2008;**44**:399–401.
9. Aguilera Martínez, J. A. **Prevalencia de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de enero 2015 a diciembre 2016.** Tesis para optar al

- título de "Especialista en Medicina Interna" thesis, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-Managua), (2016)
10. Giuliani L, Jaxmar T, Casadio C, Gariglio M, Manna A, D'Antonio D, et al. Detection of oncogenic viruses SV40, BKV, JCV, HCMV, HPV and p53 codon 72 polymorphism in lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2007;57:273–81.
  11. Midha A, Dearden S, McCormack R: **EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII)**. *American journal of cancer research* 2015, **5**(9):2892.
  12. Kota R, Gundeti S, Gullipalli M, Linga VG, Maddali LS, Digumarti R: **Prevalence and outcome of epidermal growth factor receptor mutations in non-squamous non-small cell lung cancer patients**. *Lung India: official organ of Indian Chest Society* 2015, **32**(6):561.
  13. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M: **Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer**. *New England Journal of Medicine* 2009, **361**(10):958-967.
  14. de Groot P, Munden RF: **Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention**. *Radiologic Clinics of North America* 2012, **50**(5):863-876.
  15. MINSA: **Estadísticas del Cáncer en Nicaragua**. In. Managua: Ministerio de Salud, República de Nicaragua; 2016.
  16. Goffin JR, Zbuk K: **Epidermal growth factor receptor: pathway, therapies, and pipeline**. *Clinical therapeutics* 2013, **35**(9):1282-1303.
  17. Ohashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W: **Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-resistant disease**. *Journal of Clinical Oncology* 2013, **31**(8):1070-1080.

18. Bustamante Medina JL, Alvarez Pineda VE, Freire V, Calle M, Chango JJ: **Cáncer de pulmón de células no pequeñas**. 2013.
19. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, D'amico TA, Demmy TL, Govindan R, Grannis FW: **Non–small cell lung cancer, version 2.2013**. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2013, **11**(6):645-653.
20. Kovacs E, Zorn JA, Huang Y, Barros T, Kuriyan J: **A structural perspective on the regulation of the epidermal growth factor receptor**. *Annual review of biochemistry* 2014, **84**:739-764.
21. Carreón OZ, Mendiola AV, Steider BW, Cruz IS: **El receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su relación con el cáncer**. *Vertientes Revista Especializada en Ciencias de la Salud* 2012, **15**(1):15-25.
22. Hirsch FR, Jänne PA, Eberhardt WE, Cappuzzo F, Thatcher N, Pirker R, Choy H, Kim ES, Paz-Ares L, Gandara DR: **Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: status 2012**. *Journal of Thoracic Oncology* 2013, **8**(3):373-384.
23. Siegelin MD, Borczuk AC: **Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma**. *Laboratory investigation* 2014, **94**(2):129-137.
24. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD: **Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines**. *CHEST Journal* 2013, **143**(5\_suppl):e1S-e29S.
25. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E: **Cancer statistics, 2010**. *CA: a cancer journal for clinicians* 2010, **60**(5):277-300.
26. Ferlay J, Parkin D, Steliarova-Foucher E: **Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008**. *European journal of cancer* 2010, **46**(4):765-781.

27. La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, Levi F: **Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975.** *Annals of Oncology* 2009:mdp530.
28. Moyer VA: **Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement.** *Annals of internal medicine* 2014, **160**(5):330-338.
29. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Colditz GA, Church TR, Ettinger DS, Etzioni R, Flowers CR, Scott Gazelle G, Kelsey DK: **American Cancer Society lung cancer screening guidelines.** *CA: a cancer journal for clinicians* 2013, **63**(2):106-117.
30. Management Mathematics for European Schools 94342 - CP - 1 - 2001 - 1 DE - COMENIUS - C21 Población y muestra. Técnicas de muestreos.

## ANEXOS

---

### Ficha de recolección

**HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ**  
ESTUDIO SOBRE FACTORES DE RIESGO DE LA PRESENCIA DE  
MUTACIONES DEL RECEPTOR PARA FACTOR DE CRECIMIENTO  
EPIDÉRMICO (EFGR)

### A. DATOS DE INDETIFICACIÓN DE LOS CASOS Y CONTROLES

1. Número de Ficha: \_\_\_\_\_
2. Número de expediente: \_\_\_\_\_
  
3. Nombre: \_\_\_\_\_
  
4. Grupo:  
  
Control \_\_\_\_\_ (sin presencia mutación del  
Receptor para Factor de crecimiento epidérmico (EFGR))  
  
Caso \_\_\_\_\_ (resultado positivo para presencia mutación  
del Receptor para Factor de crecimiento epidérmico (EFGR))
  
5. Subtipo de mutación según exón  
Exon 18 \_\_\_\_\_  
Exon 19 \_\_\_\_\_  
Exon 20 \_\_\_\_\_  
Exon 21 \_\_\_\_\_

## B. Factores de riesgos relacionados con las características sociodemográficas

### 1. Edad

<30 \_\_\_\_\_  
31-50 \_\_\_\_\_  
51-70 \_\_\_\_\_  
>70 \_\_\_\_\_

2. **Sexo** Femenino \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_

3. **Procedencia** Urbano \_\_\_\_\_ Rural \_\_\_\_\_

4. **Antecedente de ocupación:** Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

#### *Listado de ocupaciones de riesgo*

Mineros\_\_\_\_\_

Aisladores\_\_\_\_\_

Conductores\_\_\_\_\_

Trabajadores del metal\_\_\_\_\_

Estilistas / Sector de belleza\_\_\_\_\_

Cocinera\_\_\_\_\_

Tortilleras\_\_\_\_\_

Trabajo informal en la calle\_\_\_\_\_

Otros\_\_\_\_\_

### 5. Etnia

Caucásica \_\_\_\_\_

Negra \_\_\_\_\_

Mulata \_\_\_\_\_  
Mestiza \_\_\_\_\_  
Etnias del caribe Nicaragüense \_\_\_\_\_  
Indígena del pacífico / Norte \_\_\_\_\_

**C. Factores de riesgos relacionados con antecedentes patológicos y no patológicos de los pacientes.**

**6. Antecedente de consumo de tabaco**

Nuca \_\_\_ Pasado \_\_\_ Actualmente

**7. Antecedente de exposición ocupacional a humo de leña**

Nuca \_\_\_ Pasado \_\_\_ Actualmente

**8. Antecedente de exposición ocupacional a asbesto**

Nuca \_\_\_ Pasado \_\_\_ Actualmente

**9. Antecedente de enfermedades crónicas**

HTA \_\_\_\_\_  
DIABETES TIPO 2 \_\_\_\_\_  
ENFERMEDAD AUTO INMUNE \_\_\_\_\_  
ENFERMEDAD ENDOCRINA \_\_\_\_\_  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA \_\_\_\_\_  
OTRAS \_\_\_\_\_

**10. Antecedente de familiares con cáncer en primer grado de consanguinidad**

Si \_\_\_\_\_ NO\_\_\_\_\_

**D. Antecedentes relacionados con la presentación clínica del tumor**

**11. Estadio del tumor**

Estadio 0 (carcinoma in situ) \_\_\_\_\_  
Estadio I \_\_\_\_\_  
Estadio II \_\_\_\_\_  
Estadio IIIA \_\_\_\_\_  
Estadio IIIB \_\_\_\_\_  
Estadio IV \_\_\_\_\_  
No estadiado \_\_\_\_\_

**12. Tipo histológico**

Carcinoma de células epidermoide o escamosas \_\_\_\_\_  
Adenocarcinoma \_\_\_\_\_  
Carcinoma de células grandes \_\_\_\_\_  
Otros \_\_\_\_\_

## Cuadros y gráficos

**Cuadro #1:** Características sociodemográficas en pacientes con mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico (casos) casos y pacientes sin la mutación (controles), con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|                    |           | Casos |      | Controles |      | P*           |
|--------------------|-----------|-------|------|-----------|------|--------------|
|                    |           | n     | %    | n         | %    |              |
| <b>Edad</b>        | ≤50       | 3     | 30.0 | 7         | 17.9 | <b>0.04</b>  |
|                    | 51-70     | 5     | 50.0 | 16        | 41.0 |              |
|                    | >70       | 2     | 20.0 | 13        | 33.3 |              |
| <b>Sexo</b>        | Masculino | 2     | 20.0 | 18        | 46.2 | <b>0.001</b> |
|                    | Femenino  | 8     | 80.0 | 21        | 53.8 |              |
| <b>Procedencia</b> | Urbano    | 6     | 60.0 | 24        | 61.5 | <b>0.34</b>  |
|                    | Rural     | 4     | 40.0 | 15        | 38.5 |              |
| <b>Etnia</b>       | Caucásica | 1     | 10   | 0         | 0.0  | <b>0.964</b> |
|                    | Negra     | 2     | 20   | 1         | 2.6  |              |
|                    | Mestiza   | 7     | 70   | 38        | 97.4 |              |
|                    | Otra      | 0     | 0    | 0         | 0.0  |              |

\*Prueba de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ )

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

**Cuadro #2:** Frecuencia de factores relacionados con los antecedentes patológicos y no patológicos, en pacientes con presencia de mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico (casos) casos y pacientes sin la mutación (controles), con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|  |                          | Casos |    | Controles |       | p     |
|--|--------------------------|-------|----|-----------|-------|-------|
|  |                          | n     | %  | n         | %     |       |
| <b>Consumo de tabaco</b>                     | Nunca                    | 7     | 70 | 11        | 28.2  | 0.001 |
|  | Pasado                   | 2     | 20 | 22        | 56.4  |       |
|  | Actualmente              | 1     | 10 | 6         | 15.4  |       |
| <b>Exposición ocupacional a humo de leña</b> | Nunca                    | 4     | 40 | 13        | 33.3  | 0.543 |
|  | Pasado                   | 4     | 40 | 19        | 48.7  |       |
|  | Actualmente              | 2     | 20 | 7         | 17.9  |       |
| <b>Exposición ocupacional a asbesto</b>      | Nunca                    | 9     | 90 | 39        | 100.0 | 0.921 |
|  | Pasado                   | 1     | 10 | 0         | 0.0   |       |
|  | Actualmente              | 0     | 0  | 0         | 0.0   |       |
| <b>Antecedentes de enfermedades crónicas</b> | HTA                      | 3     | 30 | 6         | 15.4  | 0.762 |
|  | Diabetes tipo 2          | 2     | 20 | 4         | 10.3  |       |
|  | Enfermedad auto inmune   | 0     | 0  | 1         | 2.6   |       |
|  | Enfermedad endocrina     | 0     | 0  | 3         | 7.7   |       |
|  | Enfermedad renal crónica | 0     | 0  | 0         | 0.0   |       |
|  | Otras                    | 3     | 30 | 6         | 15.4  |       |
| <b>Antecedentes familiares de cáncer</b>     | SI                       | 3     | 30 | 8         | 20.5  | 0.112 |
|  | NO                       | 7     | 70 | 31        | 79.5  |       |

\*Prueba de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ )

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

**Cuadro #3:** Frecuencia de factores relacionados con las características del tumor, en pacientes con presencia de mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico (casos) casos y pacientes sin la mutación (controles), con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|                          |                                  | CASO |      | CONTROL |      | P     |
|--------------------------|----------------------------------|------|------|---------|------|-------|
| <b>ESTADIO DEL TUMOR</b> | Estadio oculto                   | 0    | 0.0  | 0       | 0    | 0.732 |
|                          | Estadio 0 (carcinoma in situ)    | 0    | 0.0  | 0       | 0.0  |       |
|                          | Estadio I                        | 0    | 0.0  | 0       | 0.0  |       |
|                          | Estadio II                       | 0    | 0.0  | 0       | 0.0  |       |
|                          | Estadio IIIA                     | 1    | 10.0 | 3       | 7.7  |       |
|                          | Estadio IIIB                     | 2    | 20.0 | 6       | 15.4 |       |
|                          | Estadio IV                       | 6    | 60.0 | 30      | 76.9 |       |
|                          | No estadiado                     | 0    | 0.0  | 0       | 0.0  |       |
| <b>TIPO HISTOLÓGICO</b>  | Carcinoma de células epidermoide | 1    | 10.0 | 14      | 35.9 | 0.001 |
|                          | Adenocarcinoma                   | 7    | 70.0 | 23      | 59.0 |       |
|                          | Carcinoma de células grandes     | 0    | 0.0  | 0       | 0.0  |       |
|                          | Otros                            | 1    | 10.0 | 2       | 5.1  |       |

\*Prueba de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ )

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

Cuadro # 4: Asociación entre las características sociodemográficas y el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|                    |           | RM*           | IC 95%**         | p            |
|--------------------|-----------|---------------|------------------|--------------|
| <b>Edad</b>        | >50       | <b>1.1</b>    | <b>0.6-1.6</b>   | <b>0.452</b> |
|                    | ≤50       | Ref           |                  |              |
| <b>Sexo</b>        | Femenino  | <b>4.2</b>    | <b>1.4 -7.2</b>  | <b>0.001</b> |
|                    | Masculino | Ref           |                  |              |
| <b>Procedencia</b> | Urbano    | <b>1.8</b>    | <b>1.1 – 3.1</b> | <b>0.02</b>  |
|                    | Rural     | Ref           |                  |              |
| <b>Etnia</b>       | Caucásica | <b>NSC***</b> | <b>---</b>       | <b>---</b>   |
|                    | Otra      | Ref           |                  |              |
| <b>Ocupación</b>   | De riesgo | <b>0.9</b>    | <b>0.4 -1.3</b>  | <b>0.564</b> |
|                    | No riesgo | Ref           |                  |              |

\*RM (*Razón de momios*) crudo estimado a partir de regresión logística

\*\* Intervalo de confianza del 95% de la RM, estimado a partir de regresión logística

\*\*\*NSC= No se calculó por presentarse pocos casos

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

Ref: Categoría de referencia

Cuadro # 5: Asociación entre los antecedentes patológicos y no patológicos y el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|  |              | p            | RM*         | IC<br>95%**      | p            |
|--|--------------|--------------|-------------|------------------|--------------|
| <b>Consumo de tabaco</b>                     | NO           | <b>0.002</b> | <b>7.1</b>  | <b>3.2 -11.3</b> | <b>0.002</b> |
|  | SI           |              | Ref         |                  |              |
| <b>Exposición a humo de leña</b>             | NO           | <b>0.112</b> | <b>0.8</b>  | <b>0.2 – 1.5</b> | <b>0.112</b> |
|  | SI           |              | Ref         |                  |              |
| <b>Antecedentes de Enfermedades crónicas</b> | NO           | <b>0.232</b> | <b>1.2</b>  | <b>0.2 – 1.3</b> | <b>0.232</b> |
|  | SI           |              | Ref         |                  |              |
| <b>Antecedentes familiares de cáncer</b>     | Caucásica    | <b>0.003</b> | <b>2.8</b>  | <b>1.4 – 4.2</b> | <b>0.003</b> |
|  | Otra         |              | Ref         |                  |              |
| <b>Ocupación</b>                             | NO<br>riesgo | <b>0.343</b> | <b>0.73</b> | <b>0.21-1.4</b>  | <b>0.343</b> |
|  | Riesgo       |              | Ref         |                  |              |

\*RM (*Razón de momios*) crudo estimado a partir de regresión logística

\*\* Intervalo de confianza del 95% de la RM, estimado a partir de regresión logística

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

Ref: Categoría de referencia

Cuadro # 6: Asociación entre las características del tumor y el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|                          |                     | RM*        | IC 95%**         | p            |
|--------------------------|---------------------|------------|------------------|--------------|
| <b>Estadio del tumor</b> | III/IV              | <b>1.1</b> | <b>0.5 – 1.6</b> | <b>0.222</b> |
|                          | 0/I/II/No estadiado | Ref        |                  |              |
| <b>Tipo histológico</b>  | Adenocarcinoma      | <b>1.9</b> | <b>1.4 -2.7</b>  | <b>0.001</b> |
|                          | Otro                | Ref        |                  |              |

\*RM (*Razón de momios*) crudo estimado a partir de regresión logística

\*\* Intervalo de confianza del 95% de la RM, estimado a partir de regresión logística

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

Ref: Categoría de referencia

Cuadro # 7: Factores que incrementan de forma significativa el riesgo de presentar mutación del receptor para factor de crecimiento epidérmico, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en el período comprendido entre el 1 de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2016.

|                          |                | p            | RM*        | IC<br>96%**      | p            |
|--------------------------|----------------|--------------|------------|------------------|--------------|
| <b>Sexo</b>              | Femenino       | <b>0.001</b> | <b>3.4</b> | <b>2.1 – 6.2</b> | <b>0.001</b> |
|                          | Masculino      |              | Ref        |                  |              |
| <b>Consumo de tabaco</b> | NO             | <b>0.023</b> | <b>2.2</b> | <b>1.4-9.9</b>   | <b>0.023</b> |
|                          | SI             |              | Ref        |                  |              |
| <b>Tipo histológico</b>  | Adenocarcinoma | <b>0.001</b> | <b>5.1</b> | <b>3.2 – 8.9</b> | <b>0.001</b> |
|                          | Otro           |              | Ref        |                  |              |

\*RM (*Razón de momios*) ajustado estimado a partir de un análisis multivariado con regresión logística multinomial.

\*\* Intervalo de confianza del 95% de la RM, estimado a partir de regresión logística

Fuente: Expediente clínico – Ficha de recolección de la información

Ref: Categoría de referencia