



**“DIFERENCIACIÓN DEL CÁNCER DE  
PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS  
EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE  
REFERENCIA DEL NORESTE  
ARGENTINO DURANTE EL PERIODO  
2018 – 2020”**

**Tesista:** Médica María de los Milagros Sussini  
Para la obtención de título de Doctor de la Universidad  
Nacional del Nordeste  
Bajo la dirección de la Dra. María Carla Zimmermann  
Corrientes, Argentina

2022

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi directora de tesis Dra. Carla Zimmermann, gracias por su guía y paciencia en este trabajo, siempre con consejos útiles y claros. Gracias por alentarme a finalizar este proyecto que nos abre puertas para futuras investigaciones juntas.

A mi docente principal, mi padre, el Dr. Mario A. Sussini con quien compartimos la misma profesión y especialidad, que sin su guía diaria no hubiera sido posible este camino. Gracias por compartir tus conocimientos, experiencias y sobre todo trasmitirme la perseverancia.

A mi familia, madre, esposo y mis hijas que me acompañaron en este proceso desde la panza. Infinitas gracias por transitar conmigo mi profesión con paciencia, comprensión y tolerancia. Sin dudas nada hubiera sido posible sin la ayuda de ustedes.

Finalmente, gracias a mis colegas que formaron parte de este proceso, desde el cursado hasta con los que seguimos trabajando juntos, porque cada uno colaboro para que hoy esto sea posible.

## ABREVIACIONES y ACRONIMOS

**ACTH:** Adrenocorticotrofina

**ADC:** Adenocarcinoma

**ALK:** Tirosina Kinasa del Linfoma Anaplásico (Anaplastic Lymphoma Tyrosine Kinase Receptor)

**BRAF V600E:**

**CaCE o CCE:** Carcinoma Escamoso o Carcinoma de Células Escamosas

**CaCG:** Carcinoma de Células Grandes

**CaNE:** Carcinoma Neuro-Endocrino

**Capleo:** Carcinoma pleomórfico

**CP:** Cáncer de Pulmón

**CPCNP:** Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

**CPCNP-NOS:** Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas-

**EBUS-TBNA:** Aspirado Transbronquial Guiado por Ultrasonido Endobronquial (Endobronchial Ultrasound-Transbronchial Needle Aspiration)

**EGFR:** Receptor Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor)

**EUROCARE:** Estudio de cáncer en la población europea

**EUS-NA:** Aspirado Esofágico Guiado por Ultrasonido (Esophagic Ultrasound-Needle Aspiration)

**FISH:** Hibridación Fluorescente in Situ (Fluorescent In Situ Hybridization)

**HC:** Historia Clínica

**HE:** Hematoxilina Eosina

**IASLC:** Asociación Internacional Para el Estudio de Cáncer de Pulmón (International Association for the Study of Lung Cancer)

**IHQ:** Inmunohistoquímica

**INC:** Instituto Nacional del Cancer (Argentina)

**ITK:** Inhibidor de Tirosina Kinasa

**KRAS:** Sarcoma de Rata de Kirsten (Kirsten Rat Sarcoma Virus)

**Lung RADS:** Reporting and Data System

**NEA:** Noreste Argentino

**NGS:** Secuenciación de próxima generación (Next Generation Sequencing)

**NBI:** Imagen de Banda Angosta (Narrow Band Image)

**p63:** Proteína 63 de la familia del gen supresor de tumores p53

**p40:** Proteína 40 de la familia del gen supresor de tumores p53

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa (Polimerase Chain Reaction)

**PDL1:** Ligando 1 de la Muerte Programada (Programmed Death-Ligand 1)

**PECA:**

**PET-TC:** Tomografía Computada con Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan)

**PTH:** Paratohormona

**RNM:** Resonancia Nuclear Magnética

**ROS1:** Proto Oncogén Receptor Tirosina Kinasa. (Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase)

**TAC:** Tomografía Axial Computada

**TBNA:** Aspirado Transbronquial (Trans Bronchial Needle Aspiration)

**TCLD:** Tomografía Computada “Low Dosis”

**TNM:** Tumor-Nódulo-Metástasis

**TTF1:** Factor de Transcripción Tiroideo 1 (Thyroid Transcription Factor 1)

**VATS:** Videotoroscopia Asistida

**VPH:** Virus del Papiloma Humano

**VPN:** Valor Predictivo Negativo

## GLOSARIO

**Adenocarcinoma:** Tumor maligno de un epitelio glandular

**Alelo:** Una o mas versiones de una secuencia de ADN

**Asbesto:** Silicato cálcico magnésico que constituye una variedad impura del amianto; se presenta en forma de haces de fibras delgadas, duras y rígidas

**Atelectasia:** Colapso completo o parcial del pulmón entero o de una parte (lóbulo) del pulmón

**Cáncer de Pulmón No Microcítico:** Las células del cáncer de pulmón no microcítico son más grandes. El cáncer de pulmón no microcítico incluye adenocarcinoma, células escamosas y carcinoma macrocítico

**Carcinoma de células grandes:** También se llama carcinoma epidermoide, carcinoma escamocelular y carcinoma escamoso

**Carcinoma escamoso:** Cáncer que empieza en las células escamosas (células delgadas y planas que se parecen a las escamas de los peces) que se encuentran en el tejido de la superficie de la piel, el revestimiento de los órganos huecos y de las vías respiratorias, y el tubo digestivo

**Degeneración cerebelosa:** Síndrome paraneoplásico poco frecuente que se caracteriza por disfunción cerebelosa global.

**Disnea:** Ahogo o dificultad en la respiración.

**Encefalopatía límbica:** enfermedad autoinmune y con frecuencia paraneoplásica, caracterizada por síntomas neuropsiquiátricos y asociada con frecuencia a diferentes tumores como el cáncer de células pequeñas de pulmón

**Estirpe histológica:** Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas

**Estudio de Cohorte:** Es un tipo de investigación observacional y analítica (prospectiva o retrospectiva) en la que se hace una comparación de la frecuencia de aparición de un evento entre dos grupos, uno de los cuales está expuesto a un factor que no está presente en el otro grupo.

**Etiología:** Parte de la medicina que estudia el origen o las causas de las enfermedades.

**Fibrobroncoscopía:** La fibrobroncoscopía consiste en la introducción de un tubo flexible (broncoscopio) por la nariz que lleva en su punta una luz y una cámara de vídeo

**Gauges:** El Gauge es una medida aplicada principalmente a las agujas hipodérmicas, que vienen codificadas con un color y un número, el diámetro interior es indicado en número de Gauge (corresponde al número de catéteres que entran en un cm<sup>2</sup>)

**Gen de fusión:** Gen que se forma por la unión de partes de dos genes diferentes

**Genotipo:** Conjunto de los genes que existen en el núcleo celular de cada individuo

**Hemoptisis:** Expectoración de sangre proveniente de los pulmones o los bronquios causada por alguna lesión de las vías respiratorias.

**Inmunofenotipificación:** Proceso en el que se usan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o marcadores en su superficie

**Inmunoterapia:** Inmunización pasiva de un individuo mediante la administración de anticuerpos específicos, generalmente contenidos en un suero, que se realiza con fines curativos o preventivos.

**Mediastinoscopia:** Biopsia quirúrgica por medio de mediastinoscopia cervical estándar

**Metástasis:** Reproducción o extensión de una enfermedad o de un tumor a otra parte del cuerpo

**Morbimortalidad:** Mortalidad por causa de una enfermedad. enfermedades causantes de la muerte en determinadas poblaciones, espacios y tiempos

**Mutación:** Alteración repentina y permanente de la estructura genética o cromosómica de la célula de un ser vivo que se transmite a sus descendientes por herencia

**Mutaciones impulsoras:** Una mutación impulsora es una mutación somática que se cree que tiene un papel clave en la progresión de un cáncer específico

**Neoadyuvancia:** Tratamiento que se administra como primer paso para reducir el tamaño del tumor antes del tratamiento principal que generalmente consiste en cirugía.

**Neumonología:** Rama de la medicina que se especializa en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de los pulmones y otras partes del aparato respiratorio

**Neurolepto-analgésia:** Estado de analgesia quirúrgica, en que se reduce o suprime la hipnosis, producido por la combinación de un analgésico y un neuroléptico, que pueden ser administrados por vía oral, intramuscular o intravenoso.

**Oncogén:** Gen que por su gran capacidad de mutación o transformación induce a la formación de cáncer en una célula

**Oncología:** Parte de la patología que estudia los tumores y su tratamiento

**Patrón de crecimiento cribiforme:** Patrón de crecimiento anormal que se puede observar en muchos tipos diferentes de tumores

**Poligénico:** De un carácter determinado por varios genes

**Polineuropatía:** muchos nervios en diferentes partes del cuerpo están comprometidos

**Protooncogén:** Gen que participa en el crecimiento normal de las células

**Punción transtorácica:** Método para extraer un fragmento de tejido pulmonar para su análisis

**Quimioterapia adyuvante:** Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir el riesgo de recaída del cáncer

**Radón:** Elemento químico de número atómico 86, masa atómica 222 y símbolo *Rn*; es un gas noble radiactivo, incoloro e inodoro, el más pesado de los gases nobles, que se origina en la desintegración radiactiva del radio; se usa principalmente en el tratamiento de tumores malignos.

**Receptor Tirosina kinasa:** receptor celular asociado a una vía de señalización intracelular caracterizado por pertenecer a la familia de los receptores con actividad enzimática intrínseca o asociada y por poseer como ligandos a la insulina, al factor de crecimiento epidérmico, al factor de crecimiento de fibroblastos, neurotrofinas y a otros factores tróficos

**Resonancia Nuclear Magnética:** examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes del cuerpo

**Secuenciación NGS:** tecnologías destinadas a llevar a cabo la **secuenciación** masiva a gran escala

**secuenciación por Sanger:** Método de productividad baja que se usa para determinar una porción de la secuencia de nucleótidos del genoma de un individuo

**Signo:** Manifestación objetiva de una enfermedad o un síndrome, que resulta evidente para un observador diferente del sujeto que lo presenta. Puede ser espontáneo o provocado por una maniobra exploradora

**Síndrome de Cushing:** Entidad clínica producida por la exposición prolongada a glucocorticoides.

**Síndrome miasténico de Eaton-Lambert:** trastorno poco frecuente en el cual la comunicación defectuosa entre los nervios y los músculos lleva a que se presente debilidad muscular.

**Síndrome paraneoplásico:** Grupo de síntomas que se pueden presentar cuando las sustancias liberadas por algunas células cancerosas perturban el funcionamiento normal de las células y tejidos cercanos

**Síntoma:** Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza



**Tabaquismo:** Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco.

**Terapia sistémica:** La quimioterapia sistémica usa medicamentos contra el cáncer que se inyectan en una vena o se administran por vía oral.

**Tomografía Axial Computada:** Prueba de diagnóstico por imágenes utilizada para crear imágenes detalladas de los órganos internos, los huesos, los tejidos blandos y los vasos sanguíneos. Las imágenes de secciones transversales generadas durante la exploración por TAC pueden ser reordenadas en múltiples planos, e incluso pueden generar imágenes en tres dimensiones que se pueden ver en un monitor de computadora, imprimir en una placa o transferir a medios electrónicos

**Tomografía de emisión de positrones:** Es un tipo de estudio por imágenes. Se utiliza una sustancia radiactiva llamada marcador para buscar una patología en el cuerpo

**Toracodinia:** Dolor de pecho. También se llama toracalgia

**Videotoroscopia:** Técnica quirúrgica que consiste en la exploración del espacio comprendido entre la pleura parietal y la visceral

**Comorbilidades:** Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona. También se llama morbilidad asociada.

**Osimertinib:** Medicamento que se usa para el tratamiento de adultos con algunos tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas que tienen ciertas mutaciones en el gen *EGFR*. Es un tipo de inhibidor de tirosina–cinasas.

**Atezolizumab:** medicamento que pertenece a la familia de los anticuerpos monoclonales, dirigido contra la proteína PD-L1. Está indicado para el tratamiento de determinados casos de cáncer de pulmón y cáncer del tracto urinario

**Durvalumab:** anticuerpos monoclonales.

**Irreseccables:** tumores que no se puede extirpar mediante cirugía.

**Esofagitis:** inflamación del esofago

**Neumonitis:** inflamación de los pulmones. Puede ser causada por enfermedad, infección, radioterapia, alergia o irritación del tejido del pulmón por inhalación de sustancias.

**Carboplatino:** medicamento basado en el platino, y usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer

**Cisplatino:** agente alquilante basado en el platino usado en quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer

**Pemetrexed:** medicamentos llamados agentes antineoplásicos antifolatos.

**Paclitaxel:** fármaco de quimioterapia. Es un alcaloide vegetal

**Gemcitabina:** medicamento que pertenece al grupo de los análogos de nucleósidos y se utiliza como agente quimioterápico para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón no microcítico

**Tumor primitivo:** Término que se usa para describir el tumor original o primero en el cuerpo. Las células de un tumor primario se pueden diseminar a otras partes del cuerpo y formar tumores nuevos o secundarios. Esto se llama metástasis.

**Ipsi lateral:** Relacionado con el mismo lado del cuerpo que otra estructura o un punto determinado.

**Contra lateral:** Relativo al lado opuesto del cuerpo

**Osimertinib:** medicamento que se usa para tratar los carcinomas de pulmón de células no pequeñas con mutaciones específicas. Es un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de tercera generación

**Alectinib:** medicamento oral que bloquea la actividad de la quinasa del linfoma anaplásico y se usa para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas.

**Brigatinib:** inhibidor de la cinasa del linfoma anaplásico y del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

**Lorlatinib:** Es un inhibidor administrado por vía oral de ALK y ROS1

**Crizotinib:** tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Actúa como inhibidor de ALK y ROS1

**Lorlatinib:** Es un inhibidor administrado por vía oral de ALK y ROS1,

**Entrectinib:** medicamento contra el cáncer que se usa para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas ROS1 positivo

**Sotorasib:** medicamento contra el cáncer que se usa para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se dirige a una mutación específica, G12C, en la proteína K-Ras codificada por el gen KRAS

**Ipilimumab y nivolumab:** medicamento que se emplea en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Pertenece al grupo de los anticuerpos monoclonales. Se une al receptor de muerte programada 1 de los linfocitos T.

## INDICE

ITEM	PÁGINA
<b>RESUMEN</b>	<b>xiii-xiv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xv-xvi</b>

<b>CAPITULO I: OBJETO Y METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>		
		1-4
1.1	Introducción: planteamiento del problema de investigación	4
1.2	objetivos del estudio	5-9
1.3	metodología de la investigación	9-10
1.4	estado del arte	11-16
1.5	Generalidades del cáncer de pulmón	17-18
1.6	Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)	19-22
1.6.1	Factores epidemiológicos	22-24
1.6.2	Características histológicas y moleculares	25
1.6.3	Factores de riesgo	26-27
1.6.4	Susceptibilidad genética	28-40
1.6.5	Características clínicas	41
1.6.6	Diagnóstico precoz	42
1.6.7	Diagnóstico y estadificación	
1.6.8	Biopsia líquida	
1.6.7	Tratamiento y pronóstico	
1.7	CPNM en pacientes jóvenes	

<b>CAPITULO II: PROBLEMA DE LA INVESTIGACION</b>	
2.1 Descripción de la investigación	43
2.2 Técnicas para recolección de datos y procesamiento de los datos	43-44
2.3 Validez y confiabilidad de los instrumentos	45

<b>CAPITULO III: RESULTADOS y ANALISIS</b>	
3.1 Resultados	46-57

<b>CAPITULO IV: CONCLUSION Y RECOMENDACIONES</b>	
4.1 Conclusión	58-59
4.2. Recomendaciones	59-60
<b>CAPITULO V: BIBLIOGRAFIA</b>	
	61-68

<b>ANEXOS</b>	<b>69-73</b>
---------------	--------------

## RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo. El pronóstico es pobre, con una supervivencia global a 5 años estimada del 15%. El Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM) o de Células No Pequeñas (CPCNP) representa más del 85% de todos los cánceres de pulmón, englobándose dentro del mismo a distintas estirpes histológicas; siendo el adenocarcinoma el más frecuente. La edad media de diagnóstico es de 50 años, oscilando entre 1-10% en pacientes jóvenes. El principal factor de riesgo es el tabaquismo. A pesar de esto, solo un 16% de los fumadores desarrollan CP. Esto sugiere un perfil de susceptibilidad individual en el desarrollo de esta enfermedad. El CP puede producir síntomas causados por el tumor primario, por compromiso del parénquima e invasión de estructuras vecinas, o debidos a las metástasis y/o a síndromes paraneoplásicos. Los síntomas son inespecíficos y cuando están presentes sugieren una enfermedad avanzada. Para el diagnóstico es necesario realizar el estudio anatomopatológico de la lesión, la cual se puede obtener por diferentes procedimientos invasivos o mínimamente invasivos. El procedimiento de elección dependerá de la clínica del paciente, de las características de la lesión y la estadificación previa. Respecto al estudio molecular del tejido, se han identificados numerosas alteraciones para una terapia dirigida, entre ellos el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), el Receptor Tirosina Kinasa del Linfoma Anaplásico (ALK) y el Ligando 1 de la Muerte Programada (PDL1). El tratamiento del CPCNP depende del estadio en que se encuentra tumor (T), el compromiso de los ganglios mediastinales (N) y la presencia de metástasis (M). Los tratamientos incluyen: cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia. La Hipótesis planteada en el presente estudio fue que el CPCNP presenta diferencias epidemiológicas, clínicas y moleculares en pacientes menores de 50 años, como ser distribución de sexo, tipo histológico, biología molecular y muerte temprana; existiendo datos limitados en nuestra región. El Objetivo General del presente trabajo fue el de diferenciar las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares del CPCNP en dos poblaciones etarias diferentes de un hospital público de referencia de Nordeste Argentino. Para lograr los objetivos se analizaron 27 pacientes con diagnóstico CPNM. Los pacientes se dividieron en dos grupos, un grupo de pacientes menores de 50 años y un grupo mayores de 50 años. Se observó un predominio del sexo masculino en el grupo 2, mientras que en el grupo 1 no se observó sexo predominante. En relación con los factores de riesgos, el tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo estuvo presente en prácticamente todos los pacientes del grupo 1. El antecedente de cáncer estuvo ausente en gran parte de los pacientes del grupo 1, y solo 2 pacientes referían antecedentes de cáncer familiar y 3 de tipo esporádico. En ambos grupos los pacientes fueron sintomáticos, en su mayoría, con predominio de algún síntoma particular que motivo a la consulta. Dentro de los síntomas más frecuentes la disnea fue la referida en ambos grupos etarios, seguida de la tos y el dolor. El tiempo de evolución de los síntomas fue en promedio 75 días para los pacientes del grupo 1 y 60 días para los del grupo 2. En ambos grupos predominaron los estadios avanzados IV y IIIB. El adenocarcinoma fue el tipo histológico predominante en ambos grupos. Las mutaciones EGFR y

ALK se pudieron analizar solo en 5 de los 6 pacientes del grupo 1. Finalmente se evaluó la sobrevida de los pacientes de ambos grupos a los 12 y 18 meses. Podemos concluir, luego de analizar los datos obtenidos con esta investigación, que el CPCNP es diferente cuando se presenta en pacientes más jóvenes. Las características epidemiológicas sugieren que el tabaquismo continúa siendo un factor de riesgo importante, sobre todo en pacientes mayores, pero la susceptibilidad genética y antecedente de cáncer dentro del grupo familiar está presente en los jóvenes que desarrollan este tipo de cáncer. El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente y las mutaciones podrían ser más habituales en los más jóvenes. Si bien el presente estudio tiene limitaciones en cuanto al número de pacientes, es importante mencionar que es el primer trabajo de estas características abordados en la región. Es el único que registra las características del CP en dos grupos etarios, lo que nos proporciona información muy valiosa para establecer nuevos protocolos de estudio y manejo de esta población vulnerable.

## ABSTRACT

Lung cancer (LC) is the most common cause of cancer death worldwide. The prognosis is poor with an estimated 5-year overall survival of 15%. Non-small cell lung cancer (NSCLC) or non-small cell lung cancer (NSCLC) represents more than 85% of all lung cancers, including different histological strains, adenocarcinoma being the most frequent. The mean age of diagnosis is 50 years, ranging from 1-10% in young patients. The main risk factor is smoking. Despite this, only approximately 16% of smokers develop PC. This suggests an individual susceptibility profile in the development of this disease. CP can produce symptoms caused by the primary tumor, by involvement of the parenchyma and invasion of neighboring structures, or due to metastases and/or paraneoplastic syndromes. Symptoms are nonspecific and when present suggest advanced disease. For the diagnosis, it is necessary to carry out the anatomopathological study of the lesion, which can be obtained by different invasive or minimally invasive procedures. The procedure of choice will depend on the patient's clinic, the characteristics of the lesion and the previous staging. Regarding the molecular study of the tissue, numerous alterations have been identified for targeted treatment, including the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), the Anaplastic Lymphoma receptor tyrosine kinase (ALK) and the programmed death ligand 1 (PDL1). Treatment of NSCLC depends on the stage, considering tumor (T), involvement of mediastinal lymph nodes (N) and presence of metastases (M). Treatment includes surgery, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy. The hypothesis of this study was that NSCLC presents epidemiological, clinical, and molecular differences in patients under 50 years of age, such as gender distribution, histological type, molecular biology, and early death, with limited data in our region. The main objective was to differentiate the epidemiological, clinical, histological and molecular characteristics of NSCLC in two different age populations from a public reference hospital in Northeast Argentina. As a result, 27 patients diagnosed with NSCLC were analyzed. They were divided into two groups; Group 1: under 50 years of age and Group 2: over 50 years of age. There was a predominance of the male sex in group 2, while in group 1 there was no predominant sex. In relation to risk factors, active smoking or a history of smoking was present in practically all patients in group 1. Regarding group 1, active smoking was found in half of the patients, with no history of smoking in the other 50%, a history of cancer was absent in 15 patients in group 1, only 2 reported a history of family cancer and 3 a personal one. In group 2, a history of family cancer was found in 3 50% of the patients. Most of the patients were symptomatic in both groups. Among the most frequent symptoms dyspnea was referred in both age groups followed by cough and pain. The time of evolution of the symptoms was an average of 75 days for group 1 and 60 days for group 2. Advanced stages IV and IIIB predominated in both groups. Adenocarcinoma was the predominant histological type in both groups. EGFR and ALK mutations could only be analyzed in 5 of the 6 patients in group 1. Finally, the survival of the patients in both groups was evaluated at 12 and 18 months. As a conclusion NSCLC is different when it occurs in younger patients. The epidemiological characteristics suggest that smoking continues to be an

important risk factor, especially in older patients, but genetic susceptibility and a history of cancer within the family group are present in young people who develop this type of cancer. Adenocarcinoma is the most frequent histological type and mutations could be more common in younger patients. This study has limitations in terms of the number of patients. Despite this, and interestingly enough it is the only study that records the characteristics of PC in two age groups in our region, providing us with information that will permit to establish new protocols for the study and management of this vulnerable population.



# **CAPITULO I: OBJETO Y METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

## **1.1 INTRODUCCIÓN: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de pulmón (CP) es la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo. A pesar de los grandes avances en el tratamiento, el pronóstico de los pacientes con CP sigue siendo reservado, con una supervivencia global a 5 años de aproximadamente el 15%. El Cáncer de Pulmón no microcítico (CPNM) o de células no pequeñas (CPCNP), representa más del 85% de todos los cánceres de pulmón, englobándose dentro del mismo a distintas estirpes histológicas. Los más importantes son el carcinoma escamoso, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma siendo este último el de mayor frecuencia. A menudo se considera al CP como a una enfermedad de la población de mayor edad, con una edad media al diagnóstico de 50 años. Sin embargo, la presencia de CPMN en pacientes jóvenes menores de 40 años, oscila entre 1-10%. Aun cuando constituye un importante subgrupo etario, hay datos limitados sobre la incidencia y las características clínicas del mismo en nuestra región.

Existen varias cuestiones que son particularmente relevantes en estos pacientes, como ser sexo, tipo histológico, biología, la adhesión, eficacia y tolerancia al tratamiento y la muerte temprana. Dentro de los factores de riesgo para cáncer de pulmón se encuentra el tabaquismo como principal causa, tanto activo como la exposición pasiva, estimándose que el 80% de la mortalidad por cáncer de pulmón es atribuible al consumo del tabaco. Otros factores incluyen la exposición al radón o al asbesto (Deng et al., 2022).

En referencia a los factores de riesgos, si bien uno de los más importantes es el hábito tabáquico, solo un 16% aproximadamente de los fumadores desarrollan cáncer de pulmón. Esto sugiere un perfil de susceptibilidad individual en el desarrollo de esta enfermedad. Aunque se han identificado ciertos genotipos vinculados al desarrollo de cáncer de pulmón, aún no se ha reconocido un linaje genético determinado. Estudios epidemiológicos sugieren que los familiares de una persona que desarrolla la enfermedad tienen un riesgo dos veces superior para el desarrollo de este tipo de cáncer en relación con la población general, independientemente del hábito tabáquico. A su vez, el aumento del riesgo sería mayor en familiares de pacientes no fumadores con diagnóstico de cáncer de pulmón a edad temprana y en familias con varios casos diagnosticados (Consenso Nacional Intersociedades de Cancer de Pulmon de Celulas no Pequeñas ( CPCNP), 2017).

El CP puede producir síntomas causados por el tumor primario, por compromiso del parénquima e invasión de estructuras vecinas, o debidos a las metástasis y/o a síndromes paraneoplásicos. La mayoría de los síntomas son inespecíficos como ser tos, disnea, toracodinia y hemoptisis. Estos síntomas

se presentan en los pacientes entre el 87% al 94% al momento del diagnóstico. El tiempo desde la aparición de estos hasta que el paciente asiste a la consulta médica, varía entre 45 días a 2 años, lo que prolonga aún más el diagnóstico y el tratamiento (Consenso Nacional Intersociedades de Cancer de Pulmon de Celulas no Pequeñas ( CPCNP), 2017). Si bien la clínica de presentación no difiere según el grupo etario, sí es importante remarcar que los signos y síntomas en el grupo etario más bajo pueden ser atribuidos a otras etiologías; lo que retrasa aún más el diagnóstico inicial.

Para el diagnóstico de CP es necesario realizar el estudio anatomopatológico de la lesión, la cual se puede obtener por diferentes procedimientos mínimamente invasivos como ser la punción transtorácica y la fibrobroncoscopia, o invasivos, como ser la mediastinoscopia o la videotoracoscopia. El procedimiento de elección dependerá de la clínica del paciente, de las características de la lesión y de los estudios por imágenes como ser la tomografía axial computada (TAC), tomografía con emisión de positrones (PET-TC) y resonancia nuclear magnética (RNM). Estos estudios evalúan el compromiso local, mediastinal y a distancia de la lesión (Silvestri et al., 2013).

Respecto del estudio molecular, se han podido identificar numerosas alteraciones, en la biología del CPNM, importantes de identificar para un tratamiento más dirigido. Actualmente, se consideran importantes tres genes para estudiar pacientes con CPNM al momento del diagnóstico, pronóstico y tratamiento, a saber: el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), el receptor tirosina kinasa del Linfoma Anaplásico (ALK) y el Proto-oncogén tirosina-proteína kinasa (ROS-1). Por otro lado, el ligando 1 de la muerte programada (PDL1) es una determinación importante al momento de considerar una inmunoterapia. Los reordenamientos de estos genes que acabamos de mencionar están bien establecidos. Sin embargo, existe una lista cada vez mayor de terapias dirigidas aprobadas que incluyen genes como BRAF V600E, inserción del exón 20 de EGFR y mutaciones KRAS G12C, alteraciones del exón 14 de MET y reordenamientos de los genes NTRK y RET, lo que genera un panorama más complejo para la terapia de estos pacientes (Tan et al., 2022).

Existen distintas alteraciones relacionadas al EGFR, pero solo la presencia de mutaciones del gen se considera hoy en día un factor predictivo de eficacia al tratamiento con Inhibidores de la Tirosina Kinasa (ITK) de EGFR (ITKEGFR). Existen estudios que concluyen que las mutaciones de EGFR tienen más probabilidades de ocurrir en pacientes no fumadores, en estadio III-IV y mujeres con adenocarcinoma de pulmón (Liu et al., 2022).

El receptor ALK puede asociarse al gen Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4 (EML4) formando un oncogén de fusión EML4-ALK. Este gen de fusión produce una proteína que permite el crecimiento y la malignidad del tumor, y se encuentra presente entre el 2 y el 7% de los CPNM. La frecuencia de su aparición aumenta en pacientes no fumadores o que tienen una historia de

hábito tabáquico ligero, y en aquellos pacientes con adenocarcinoma. Así, con estas características y en tumores con EGFR no mutado, la frecuencia de esta fusión se incrementa hasta el 33%.

Por lo tanto, la frecuencia de las mutaciones que se presentan en el CPNM se ve afectada por diferentes factores del paciente, como ser: historia de tabaquismo, edad y raza. Debido a que la mayoría de los cánceres de pulmón se producen en los pacientes mayores de 50 años, pocos estudios han examinado las alteraciones moleculares presentes en pacientes más jóvenes, pero existen datos que sugieren diferencias cuando se compara con mutaciones en pacientes de mayor edad (VandenBussche et al., 2014). En un estudio reciente, donde se identificó 66 pacientes menores de 40 años con CPNM, la positividad del receptor de EGFR fue menos común que en los grupos de mayor edad, contrario a lo que ocurre con las mutaciones del receptor ALK. Asimismo, los pacientes jóvenes en estadio IV y los que nunca habían fumado tenían una supervivencia más corta que los pacientes mayores. (Bratova et al., 2022).

Se planteó la importancia de realizar estudios epidemiológicos descriptivos y demográficos regionales (frecuencia según edad, sexo, hábito tabáquico, antecedentes heredo familiares de cáncer y sobrevida, entre otros) en ambos grupos etarios. Además, considerar la importancia de los estudios clínicos y moleculares en el análisis comparativo de pacientes menores de cincuenta años con respecto a los pacientes mayores de esta edad, donde estas características parecieran ser diferentes.

Es de suma relevancia tener en cuenta que el presente estudio se realizó con pacientes que concurrieron a los Servicios de Neumonología, Oncología, Clínica Médica y Cirugía del Hospital Escuela “José F. de San Martín”, contribuyendo a una iniciativa general en la optimización de los servicios de salud pública para lograr una mejora en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

### **Hipótesis:**

El cáncer de pulmón de células no pequeñas presenta diferencias epidemiológicas, (sexo, hábito tabáquico, antecedentes familiares de cáncer, sobrevida) clínicas y moleculares en pacientes menores de 50 años en relación con los pacientes mayores de 50 años.

### **Significado y originalidad de la propuesta:**

Los motivos que llevaron a realizar el presente trabajo fueron las diferentes formas de presentación del CP en pacientes jóvenes que asistieron al Servicio de Neumonología del Hospital Escuela “José F. de San Martín”; sumado a la necesidad de conocer las características con las que se presenta esta neoplasia en nuestra región NEA.

El CP en pacientes menores de 50 años tiene una forma de presentación más agresiva que cuando se presenta en la población mayor. Es probable que estos pacientes, que no son considerados de riesgo para esta enfermedad, tengan un retraso en el diagnóstico inicial. Poder identificar las características clínicas de presentación, histología y mutaciones existentes nos permitiría identificar precozmente a estos pacientes, cambiando, probablemente, su pronóstico.

En la actualidad no hay datos registrados sobre cáncer de pulmón en nuestra región en lo que respecta a pacientes jóvenes con CP.

El presente trabajo abrirá nuevos interrogantes, motivando la necesidad de realizar estudios adicionales para mayor conocimiento y que podrían modificar el diagnóstico, tratamiento y supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón, menores de cincuenta años, donde las características clínicas, epidemiológicas y moleculares parecieran ser diferentes, no existiendo hasta el momento datos bien precisos, sobre todo a nivel molecular. Además, nos brindará información para contribuir a la formación de un programa de diagnóstico precoz de cáncer de pulmón en nuestra región NEA.

## **1.2 OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **Objetivo General:**

Diferenciar las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en dos poblaciones etarias de un hospital público de referencia de noreste argentino.

### **Objetivos Específicos:**

- Estudiar la frecuencia de presentación del CPCNP según sexo, hábito tabáquico y antecedentes familiares en dos poblaciones etarias diferentes.
- Discriminar la clínica de presentación y estado funcional al momento del diagnóstico del CPCNP en ambas poblaciones.
- Diferenciar los estadios clínicos de CPCNP al momento del diagnóstico en ambos grupos poblacionales.
- Distinguir las características histológicas encontradas en ambas poblaciones.
- Comparar la presencia de marcadores moleculares específicos en las dos poblaciones.
- Confrontar la sobrevida de los pacientes a los 12 y 18 meses del diagnóstico en ambos grupos etarios.

### 1.3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

**Diseño:** El estudio se realizó bajo un enfoque cuantitativo, con la aplicación de un diseño observacional, comparativo y longitudinal.

**Población:** Pacientes con CPCNP diagnosticados en el Hospital Escuela “José F. de San Martín” de la ciudad de Corrientes en el periodo 2017 al 2019.

**Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de CPCNP, mayores de 18 años, ambos sexos, con o sin antecedente de hábito tabáquico, admitidos en el servicio de neumología, clínica médica, oncología y cirugía del Hospital Escuela “José F. de San Martín” de Corrientes capital.

**Criterios de exclusión:** pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón que no pertenezca a la clasificación de células no pequeñas (según clasificación de la OMS), pacientes con cáncer de pulmón metacrónico o sincrónico. Pacientes menores de 18 años.

**Unidad de análisis:** pacientes con CPCNP.

**Unidad de observación:** Historias clínicas (HC), análisis histológico y de anatomía patológica, diagnóstico por imágenes, análisis de mutaciones moleculares.

**VARIABLES del nivel de anclaje:**

<b>VARIABLES</b>	<b>VALOR DE LAS VARIABLES</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>VALOR DEL INDICADOR</b>
<b>EDAD</b>	Jóvenes	Años de vida al momento del diagnóstico (Según fecha de nacimiento)	<50
	Adultos		>50
<b>TABAQUISMO</b>	Activo	SI (Paquetes/años: N° de cigarrillos día por cantidad de años de tabaquistas dividido 20)	< 30 p/años
	Ex tabaquista		>30 p/años
	No tabaquista		0 p/años
<b>SOBREVIDA</b>	Corto plazo	Meses desde el diagnóstico hasta el fallecimiento	<12 meses
	Largo plazo		>18 meses
<b>TIEMPO DE DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS</b>	Temprano	Días transcurridos desde la aparición del primer síntoma hasta la consulta	< 30 días
	Tardío		>30 días
<b>ESTATIFICACIÓN INICIAL</b>	Estadios	TNM 8° E	I-II-III IIIB.IV
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	CPCNP	Clasificación según la OMS de CPCNP	Adeno
			Escamoso
			Otros
<b>MUTACIONES</b>	EGFR	Presencia de mutaciones en muestra tumoral al inicio del tratamiento.	Mutado
			No mutado
	ALK		Mutado
			No mutado

### **Técnica de Recolección y Procesamiento:**

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CPCNP. Los mismos fueron reclutados consultando la base de datos de las historias clínicas de los servicios de Clínica Médica, Neumonología, Cirugía de tórax y Oncología del Hospital Escuela “José de San Martín”. Se realizó el diseño de una base de datos, estableciendo un protocolo de recolección de variables que comprendían: edad, sexo, antecedentes de hábito tabáquico, antecedentes familiares o genéticos de cáncer, signos y síntomas que motivaron a la consulta y tiempo de evolución de los mismos, estado funcional al momento del diagnóstico, estadificación según 8° edición de la clasificación TNM de la International Association for Study of Lung Cancer (IASLC); tipo histológico según clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) y la presencia de mutaciones genéticas (genes EGFR y ALK); línea terapéutica (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y supervivencia a corto plazo según lo constatado por historia clínica o mediante llamada telefónica al domicilio del paciente.

Para el análisis de datos se dividió a los pacientes en dos grupos según la edad GRUPO 1: igual o < 50 años y GRUPO 2: > 50 años.

### **Técnica de Análisis:**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, utilizando Muestreo Probabilístico.

Las Variables analizadas fueron: Cuantitativas continuas: edad, supervivencia; Cuantitativas discretas: paquetes/año; Cualitativas nominales: sexo, hábito tabáquico, antecedentes familiares de cáncer, histología, mutaciones de los genes EGFR-ALK; Cualitativas ordinales: estadios.

Las variables continuas se resumieron en frecuencia y porcentaje. Para analizar las variables respecto al grupo etario se utilizó el test Chi-cuadrado o test de Fisher.

Se analizó el tiempo entre la consulta y el óbito con las curvas de Kaplan-Meier y se compararon dichas curvas con el test Log-Rank. En todos los test el nivel de significación empleado fue de 0.05. Para el procesamiento de los datos se utilizó el software R.

### **Facilidades disponibles (personal, equipo, lugares de trabajo):**

El trabajo de investigación se llevó a cabo en un Hospital Público que cuenta con diversos servicios (Clínica Médica, Neumonología, Cirugía, Oncología, Anatomía Patológica, Diagnóstico por Imágenes)

que en la práctica diaria se trabaja bajo un enfoque multidisciplinario para el abordaje de pacientes con CP.

Las historias clínicas fueron confeccionadas por los diferentes servicios involucrados en la atención del paciente según las intervenciones realizadas y los requerimientos de atención requeridos.

En el servicio de Anatomía Patológica se realizó el procesamiento de las diferentes muestras para estudio histológico con técnica de hematoxilina y eosina (HE). En caso de que se haya requerido estudio de Inmunomarcación para definir el tipo histológico, las mismas fueron procesadas en un servicio de anatomía patológica privado, externo al hospital Escuela “José Francisco de San Martín”

Las muestras de tejidos para la determinación de mutaciones de EGFR y ALK de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico se enviaron en su mayoría a la ciudad de Buenos Aires, a un hospital privado de referencia, que realizó las determinaciones pertinentes. Las técnicas empleadas fueron la inmunohistoquímica (IHQ) para la determinación del ALK y reacción en cadena de polimerasa (PCR) para el EGFR. En aquellos enfermos que fallecieron durante el diagnóstico, las mutaciones fueron determinadas mediante técnica de IHQ en el servicio de Medicina Genómica de la Facultad de Medicina de la UNNE.

Adicionalmente, en el laboratorio de Medicina Genómica de la Facultad de Medicina de la UNNE se realizaron biopsias líquidas para estudio de mutaciones presentes en pacientes con cáncer de pulmón en diferentes estadios. La obtención y procesamiento de las biopsias líquidas, que constituye un método menos invasivo y en reciente auge debido precisamente a su no invasividad en la toma de muestra, no se pudo concretar por razones de pandemia de COVID-19.

### **Descripción de las herramientas empleadas en la investigación. Sistema de citas y referencias bibliográficas empleados.**

Las herramientas empleadas para la investigación se basaron principalmente en:

- HC no digitalizadas presentes en el hospital público de referencia Hospital Escuela “José Francisco de San Martín”. En las mismas se detalla en forma manuscrita la HC de los médicos de los diferentes servicios que asisten a los pacientes. Además, los protocolos quirúrgicos y otras intervenciones, quimioterapia, informes de laboratorios, anatomía patológica, estudio por imágenes, resultados de mutaciones, etc.
- Para la operacionalización de las variables se utilizó hoja de cálculo de Excel.



- Para la redacción de la tesis se utilizó el software Microsoft Word siguiendo los reglamentos establecidos por la facultad de médica de la UNNE para la presentación de la misma.
- El sistema de cita bibliográfica utilizada es APA 7º edición.

**Plan de actividades y Cronograma:**

AÑOS	2015	2016	2017		2018		2019	2020	2021	2022
MESES	Sept-Dic	Mar-Dic.	Mar-Jun	Jul-Dic	Mar-Jun	Jul-Dic				
ACTIVIDADES										
Cursado de Doctorado										
Elaboración de plan de tesis										
Planificación de acciones y actividades										
Análisis de datos										
Redacción final de tesis										

Por razones de pandemia, las actividades de análisis de datos y de redacción de tesis se vieron afectadas. Algunas variables fuera de protocolo que se planificaron para analizar fueron excluidas.

**1.2 ANTECEDENTES O ESTADO DEL ARTE:**

No existen datos actuales en la región acerca del CPCNP en ningún grupo etario, menos aún en pacientes jóvenes.

En el año 2004, en el NEA, un grupo de médicos de la cátedra de Salud Pública de la Universidad Nacional del Nordeste llevó a cabo un estudio comparativo de la mortalidad por CP en las provincias de Chaco y Corrientes (Rey et al., 2004), donde se analizaron las defunciones por CP ocurridas en ambas provincias en el periodo 1997-2001. Se obtuvieron las defunciones totales por cáncer y el número de neoplasias malignas del pulmón, por grupo etario y sexo, se comparó el peso de esta patología en la mortalidad por cáncer en ambas provincias y su distribución por edad y sexo, elaborándose las tasas de mortalidad correspondientes. Con respecto a los resultados en el período estudiado se registraron en el

Chaco 5.151 (cinco mil ciento cincuenta y una) defunciones por todo tipo de cánceres; mientras que en Corrientes se reportaron 4.790 (cuatro mil setecientos noventa) muertes, lo que significa que el peso relativo del cáncer en la mortalidad general es comparable en las dos provincias. De estas defunciones, correspondieron a CP: Chaco 873 (ochocientos setenta y tres) muertes, correspondiendo esta cifra al 17% del total. En Corrientes ocurrieron 636 (seiscientos treinta y seis) muertes, lo cual corresponde al 13,2% del total de defunciones por neoplasias malignas. La proporción de mujeres en Corrientes fue del 27%, en comparación a la del Chaco que fue del 17%. Como conclusión se observaron diferencias importantes en número de defunciones (mayor en el Chaco) y mayor proporción de defunciones de mujeres por esta causa en Corrientes.

Existen en Argentina escasos reportes de cáncer de pulmón en pacientes jóvenes. Uno de ellos reportado por un Hospital público Universitario de la provincia de Córdoba en el año 2015 (Debernardi et al., 2015) sobre un paciente de sexo femenino de 20 años de edad, con antecedente de tabaquismo leve e historia familiar de cáncer renal, mama y colon con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón, presentándose en este caso con múltiples metástasis en ganglios del cuello, mediastino e hilio hepático, hígado, hueso y grasa retroperitoneal y falleciendo a los dos meses del diagnóstico. Otro reporte realizado en el Hospital Escuela de la provincia de Corrientes en el año 2014 (Sussini et al., 2014), se trataba de un paciente de sexo femenino de 43 años de edad, con diagnóstico de taponamiento cardiaco secundario a adenocarcinoma (diagnóstico por necropsia).

Estos antecedentes reflejan la gravedad y estadio tardío de la enfermedad al momento del diagnóstico en este tipo de pacientes y la importancia de la necesidad de un diagnóstico precoz en estos pacientes.

Por último, se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional en el Hospital Escuela de la provincia de Corrientes desde junio 2014 a junio 2015 (Sussini et al., 2015), que tenía por objetivo describir las características clínicas, epidemiológicas y de estadificación inicial del CP y compáralos con la bibliografía nacional e internacional. Se incluyeron un total de 57 (cincuenta y siete) pacientes con diagnóstico y estadificación de CP, con una edad promedio de 59 años (mínima de 21 y máxima de 83 años). El 63 % de los pacientes eran de sexo masculino y 37% de sexo femenino, de los cuales el 80% tenían antecedentes de tabaquismo. Se encontraron sintomáticos el 95% de los pacientes y el tiempo transcurrido desde el inicio al momento de la consulta fue, en promedio, de 120 días. La estirpe histológica que predominó fue el adenocarcinoma, correspondiendo al 65% del total de los casos. En relación a la estadificación al momento del diagnóstico, el 55% presentaba estadio IV, el 21% estadio IIIB, 11% estadio IIB, 7% estadio IIIA, siendo 5% y 1% los estadios IB y IA respectivamente. El 47% de los pacientes presentaban metástasis al momento del diagnóstico. Como conclusión, los resultados coinciden con bibliografía nacional e internacional de CP, con preocupación en el hábito tabáquico como principal factor de riesgo y el diagnóstico en estadios avanzados de esta enfermedad. Si bien no se

analizó el grupo etario de pacientes jóvenes con cáncer de pulmón, al contar con la base de datos se registraron del total de pacientes, seis menores de 45 años, todos de sexo femenino, en un solo caso presentaba antecedente de tabaquismo. Las estirpes histológicas fueron adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma escamoso y tumor carcinoide.

### **1.5 Generalidades del cáncer de pulmón:**

El CP es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, es el segundo cáncer más frecuente en ambos sexos después del cáncer de mama en la mujer y próstata en el hombre, Además de su mortalidad, la morbilidad generada tanto en el paciente como en su entorno socio familiar es importante. El principal factor de riesgo para el desarrollo del CP es el tabaquismo. No obstante, existen otros factores de riesgo ambientales e intrínsecos que predisponen al desarrollo de este tipo de cáncer.

El grupo etario más afectado por CP es el de personas mayores de 60 años; y la mortalidad está relacionada con el estadio al momento del diagnóstico. Los pacientes en estadio I tienen una supervivencia a los cinco años del 68,4 %, mientras que los pacientes que presentan cáncer de pulmón en estadio IV tienen una supervivencia a los cinco años del 5,8 % (Ganti et al., 2021).

Desafortunadamente, la mayoría de los CP se presentan como enfermedad en etapa IV, que se asocia con una supervivencia más pobre y una mayor carga de síntomas (Mithoowani et al., 2022).

En los últimos años hubo muchos avances relacionados al diagnóstico precoz y tratamiento dirigidos, con el objetivo de mejorar la morbimortalidad de estos pacientes. La prevención primaria continúa siendo la cesación tabáquica en pacientes fumadores activos, las medidas de prevención para evitar el inicio en pacientes no fumadores y concientización de personas expuestas al tabaquismo pasivo.

En pacientes con algún factor de riesgo para CP se realizaron varios estudios para el diagnóstico precoz. El cribado y la detección precoz del CP reducen significativamente la mortalidad. El ensayo NELSON (Países Bajos y Bélgica) asignó al azar a individuos de 50 a 74 años que fumaban activamente o habían fumado anteriormente, para recibir una dosis baja de TC (LDCT) o ningún examen al inicio del estudio, durante 1, 3 y 5,5 años. En los hombres, la mortalidad por CP se redujo, en la cohorte examinada, en un 24 % en comparación con la cohorte no examinada; a los 10 años. Para las mujeres, que comprenden solo el 16 % de la población del estudio, la mortalidad por cáncer de pulmón se redujo, en la cohorte examinada en un 33 % en comparación con la cohorte no examinada; a los 10 años (Mithoowani et al., 2022).

La clasificación vigente de los tipos histológicos de tumores es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015 (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Clasificación histológica de tumores de pulmón OMS 2015. (0) = benignos; (1) = sin especificar, conducta incierta o borderline

<p><b>TUMORES EPITELIALES</b></p> <p><b>Adenocarcinoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lepidico</li> <li>• acinar</li> <li>• papilar</li> <li>• micropapilar</li> <li>• sólido</li> <li>• mucinoso invasor</li> <li>• mixto (mucinoso y no mucinoso)</li> <li>• coloide</li> <li>• fetal</li> <li>• entérico</li> <li>• mínimamente invasor               <ul style="list-style-type: none"> <li>no mucinoso</li> <li>mucinoso</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Lesiones pre invasoras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperplasia adenomatosa atípica (0)</li> <li>• adenocarcinoma in situ               <ul style="list-style-type: none"> <li>no mucinoso</li> <li>mucinoso</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Carcinoma escamoso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• queratinizante</li> <li>• no queratinizante</li> <li>• Basaloide</li> </ul> <p><u>Lesión pre invasora</u></p> <p>Carcinoma escamoso in situ</p> <p><b>Tumores neuroendocrinos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma de pequeñas células combinado</li> <li>• carcinomas de grandes células neuroendocrino</li> <li>• tumores carcinoides               <ul style="list-style-type: none"> <li>típico</li> <li>atípico</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Lesión pre invasora</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperplasia difusa de células neuro-endocrinas pulmonar idiopática (0)</li> </ul> <p><b>Carcinoma de grandes células</b></p> <p><b>Carcinoma adenoescamoso</b></p> <p><b>Carcinoma pleomórfico</b></p> <p><b>Carcinoma de células fusiformes</b></p> <p><b>Carcinoma de células gigantes</b></p> <p><b>Carcinosarcoma</b></p> <p><b>Blastoma pulmonar</b></p> <p><b>Otros y carcinomas inclassificados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma linfopitelioma –like</li> <li>• carcinoma NUT</li> </ul> <p><b>Tumores tipo glándulas salivales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma mucoepidermoide</li> <li>• carcinoma adenoide quístico</li> <li>• carcinoma epitelial- mioepitelial</li> <li>• adenoma pleomórfico (0)</li> </ul>	<p><b>Papilomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de células escamosas (0)</li> <li>• exofítico               <ul style="list-style-type: none"> <li>invertido</li> </ul> </li> <li>• glandular (0)</li> <li>• mixto: escamoso y glandular (0)</li> </ul> <p><b>Adenomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neumocitoma esclerosante (0)</li> <li>• adenoma alveolar (0)</li> <li>• adenoma papilar (0)</li> <li>• cistadenoma mucinoso (0)</li> <li>• adenoma de glándulas mucosas (0)</li> </ul> <p><b>TUMORES MESENQUIMÁTICOS</b></p> <p>Hamartoma pulmonar (0)</p> <p>Condroma (0)</p> <p>Tumores PEComatosos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linfangioleiomiomatosis (1)</li> <li>• PEComa benigno (0)</li> <li>• tumor de células claras</li> <li>• PEComa maligno</li> </ul> <p>Tumor miofibroblástico peribronquial congénito (1)</p> <p>Linfangiomas pulmonar difusa</p> <p>Tumor miofibroblástico inflamatorio (1)</p> <p>Hemangioendotelioma epitelioide</p> <p>Blastoma pleuropulmonar</p> <p>Sarcoma sinovial</p> <p>Sarcoma intimal de la arteria pulmonar</p> <p>Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1- CREB1</p> <p>Tumores mioepiteliales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mioepitelioma (0)</li> <li>• carcinoma mioepitelial</li> </ul> <p><b>TUMORES LINFOHISTIOCÍTICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (Linfoma MALT)</li> <li>• linfoma difuso de grandes células B</li> <li>• granulomatosis linfomatoide (1)</li> <li>• linfoma intravascular de grandes células B</li> <li>• histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (1)</li> <li>• Enfermedad de Erdheim Chester (1)</li> </ul> <p><b>TUMORES DE ORIGEN ECTÓPICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tumores de células germinales</li> <li>• teratoma maduro (0)</li> <li>• teratoma inmaduro (1)</li> <li>• timoma intrapulmonar</li> <li>• melanoma</li> <li>• meningioma, sin especificar (0)</li> </ul> <p><b>TUMORES METASTÁSICOS</b></p>
--	--

La clasificación del año 2015 de la OMS incorpora avances en el diagnóstico tumoral mediante la aplicación de técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ) y moleculares para su tipificación. En aquellos casos en que el tumor no muestre una diferenciación morfológica categórica escamosa o glandular con HE o mucina se debe realizar inmunomarcación con un único marcador de adenocarcinoma (ADC)

(TTF1) y de carcinoma escamoso (CCE), (p63 o p40). Aquellos casos positivos con TTF1 serán diagnosticados como CPCNP con inmunofenotipo de ADC y los que expresen exclusivamente marcación escamosa CPCNP con inmunofenotipo de CCE. Cuando la diferenciación no pueda ser demostrada se recomienda utilizar la terminología de CPCNP no especificado de otra manera (CPCNP-NOS) sin especificar subtipo histológico ni origen, dado que la ausencia de diferenciación neumonocítica plantea la posibilidad de carcinoma metastásico (Travis et al., 2015).

Además del tipo histológico, existen algunas mutaciones moleculares presentes en el tumor que están asociadas a variaciones del pronóstico y que responde a tratamiento dirigido. Entre estas mutaciones se encuentran: mutaciones del gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), ALK, rearrreglos en el gen ROS1, expresión de PD-L1. Las mismas pueden detectarse utilizando diferentes métodos de diagnóstico de laboratorio que se pueden realizar en las muestras de tejidos y/o citología tumoral como PCR, secuenciación NGS, inmunohistoquímica (IHQ), FISH (hibridación fluorescente in situ).

Una vez realizado el diagnóstico con diferentes métodos invasivos o mínimamente invasivos, el tratamiento dependerá del estadio. La estadificación de CP se realiza teniendo en cuenta la clasificación TNM (tumor, nódulos y metástasis), Ver tabla 2 y 3. Dicha estadificación se puede evaluar con diferentes métodos invasivos (toracoscopia o mediastinoscopia), mínimamente invasivos (punción o fibrobroncoscopia) o por imágenes (tomografía, resonancia, centellografía ósea, PET- TC). Cada método se aplica según la clínica del paciente, los recursos disponibles y teniendo en cuenta además la sensibilidad y especificidad de cada uno.

**Tabla 2:** Propuestas de descriptores T-N-M

T: Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobara.
<b>T1a (mi)</b>	<b>Adenocarcinoma mínimamente invasivo<sup>b</sup>.</b>
<b>T1a</b>	<b>Tumor &lt; o igual a 1 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T1b</b>	<b>Tumor &gt; 1cm pero &lt; o igual a 2 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T1c</b>	<b>Tumor &gt; 2cm pero &lt; o igual a 3 cm en su diámetro mayor<sup>c</sup>.</b>
T2	Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal.</b></li> <li>- <b>Invade pleura visceral.</b></li> <li>- <b>Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando a parte o todo el pulmón.</b></li> </ul>
<b>T2a</b>	<b>Tumor &gt; 3cm pero &lt; o igual a 4 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T2b</b>	<b>Tumor de &gt;4 cm pero &lt; o igual a 5 cm en su diámetro mayor.</b>
<b>T3</b>	<b>Tumor de &gt; 5 cm pero &lt; o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.</b>
<b>T4</b>	<b>Tumor &gt; 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.</b>
N: afectación de ganglios linfáticos regionales.	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/0 subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
M: metástasis a distancia	
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia.
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignosd.
<b>M1b</b>	<b>Metástasis única extratorácica<sup>e</sup>.</b>
<b>M1c</b>	<b>Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.</b>

**Tabla 3:** Propuesta por agrupación en estadios 8° edición

Carcinoma Oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
<b><u>Estadio IA1</u></b>	<b><u>T1a (mi)</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	<b><u>T1a</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
<b><u>Estadio IA2</u></b>	<b><u>T1b</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
<b><u>Estadio IA3</u></b>	<b><u>T1c</u></b>	<b><u>N0</u></b>	<b><u>M0</u></b>
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	<b><u>T1a-c</u></b>	<b><u>N1</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	<b><u>T2a</u></b>	<b><u>N1</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	<b><u>T1a-c</u></b>	<b><u>N2</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	<b><u>T1a-c</u></b>	<b><u>N3</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T2a-b	N3	M0
	<b><u>T3</u></b>	<b><u>N2</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	T4	N2	M0
<b><u>Estadio IIIC</u></b>	<b><u>T3</u></b>	<b><u>N3</u></b>	<b><u>M0</u></b>
	<b><u>T4</u></b>	<b><u>N3</u></b>	<b><u>M0</u></b>
<b><u>Estadio IVA</u></b>	<b><u>Cualquier T</u></b>	<b><u>Cualquier N</u></b>	<b><u>M1a</u></b>
	<b><u>Cualquier T</u></b>	<b><u>Cualquier N</u></b>	<b><u>M1b</u></b>
<b><u>Estadio IVB</u></b>	<b><u>Cualquier T</u></b>	<b><u>Cualquier N</u></b>	<b><u>M1c</u></b>

En pacientes con estadio I, II y IIIA con tumor resecable el tratamiento es quirúrgico. Posteriormente los pacientes pueden recibir quimioterapia adyuvante que generalmente consta de cuatro ciclos de un doblete basado en cisplatino y debe ofrecerse para CPCNP en estadio IB (alto riesgo) a resección completa a IIIA. A pesar del uso de quimioterapia posoperatoria, aproximadamente la mitad de los pacientes con CP en estadio IB (tumor  $\geq 4$  cm) y aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes con CP en estadio IIIA recaen con enfermedad metastásica. Recientemente, los datos relacionados con el tratamiento adyuvante adicional con inmunoterapia o la terapia con Inhibidores de la Tirosina Kinasa (TKI) orales han desafiado el estándar de atención actual. (Mithoowani et al., 2022).

En pacientes con CP estadio III y NSCLC en estadio III, afecta aproximadamente al 20 % de los casos en el diagnóstico inicial y se refiere a cualquier tumor con metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos (Cualquier estadio T, N2) o tumores grandes que pueden afectar a los ganglios linfáticos locales (T3N1 y T4N0). El NSCLC en estadio III es una enfermedad heterogénea y el tratamiento varía según la carga tumoral, la carga de síntomas y los factores del paciente. La cirugía para el NSCLC en estadio III es controvertida. El llamado tratamiento de “trimodalidad”, que consiste en quimioterapia y radiación neoadyuvantes, seguidas de cirugía, se puede considerar en un grupo selecto de pacientes con afectación de los ganglios linfáticos mediastínicos de una sola estación (Mithoowani et al., 2022).

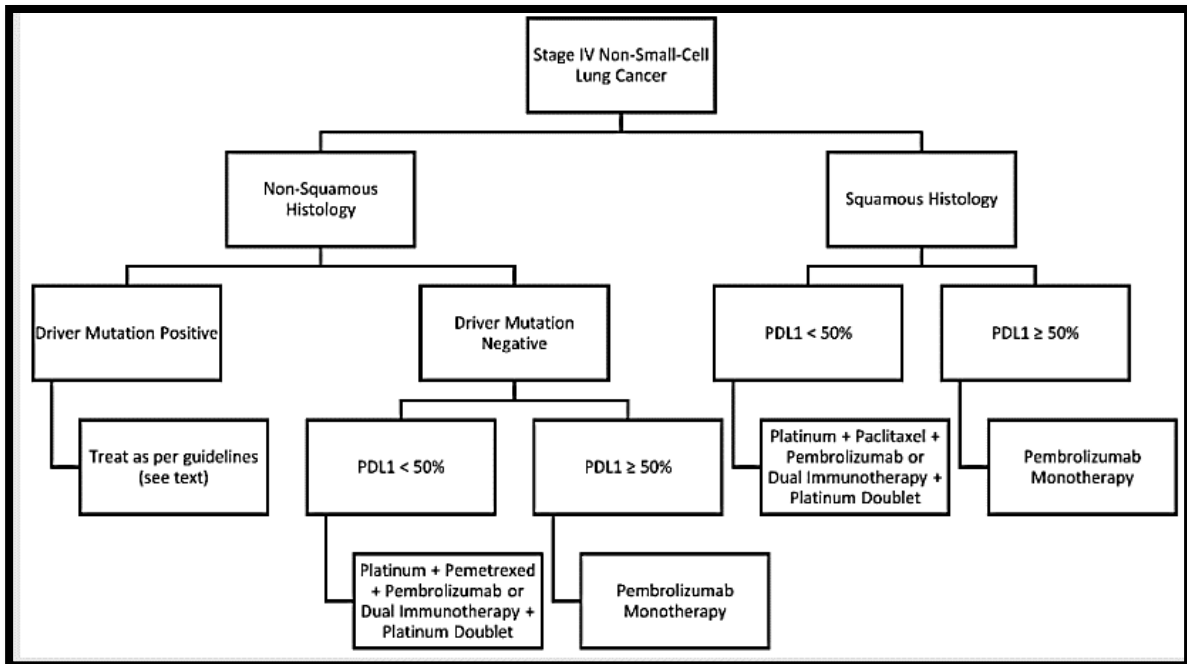
Dados los malos resultados para el NSCLC en etapa III y las altas tasas de recaída local, existe un interés renovado en las estrategias neoadyuvantes. Como ejemplo, los pacientes con NSCLC en etapa III que involucran ganglios linfáticos mediastínicos únicos o múltiples, se sometieron a inmunoterapia neoadyuvante con durvalumab y quimioterapia, seguidas de cirugía.

Por último, en pacientes con CPCNP metastásico, forma de presentación más frecuente, los objetivos en el manejo recaen principalmente en mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia general.

En términos de terapia sistémica, las opciones de tratamiento incluyen quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia. Todos los tumores no escamosos deben someterse a pruebas de mutaciones conductoras o impulsoras. Estas mutaciones impulsoras deben sospecharse en individuos que no tienen antecedentes de tabaquismo o aquellos con antecedentes de tabaquismo leve. Los tumores de histología escamosa diagnosticados en personas que no tienen antecedentes de tabaquismo se pueden considerar para mutación conductora según el caso. Para los pacientes que albergan una mutación en EGFR, ALK o ROS1, se prefiere la terapia dirigida a otras terapias, ya que es más eficaz y menos tóxica. La Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón recomienda pruebas de EGFR, ALK y ROS1 como mínimo, y las directrices más recientes también recomiendan pruebas de BRAF, KRAS, MET, NTRK y RET (Ettinger et al., 2021). Esta revisión se centra en las mutaciones de impulsores comunes con objetivos accionables. Para los pacientes que no poseen una mutación conductora, las opciones de tratamiento incluyen inmunoterapia de agente único, regímenes de inmunoterapia de combinación o quimioterapia solamente (**Figura 1**) (Mithoowani et al., 2022).



**Figura 1:** Pacientes que no poseen una mutación conductora, opciones de tratamiento



## 1.6 Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

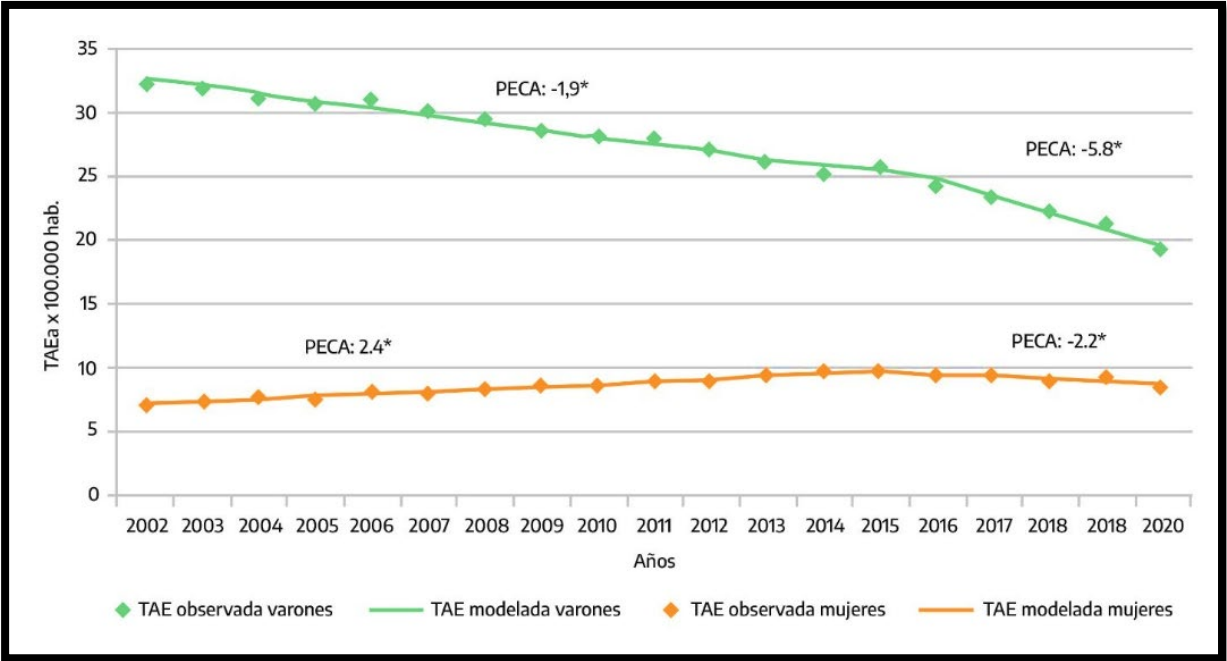
### 1.6.1 Factores epidemiológicos:

Es una neoplasia de muy mal pronóstico. Los registros estadísticos de cáncer de Europa (EUROCORE) y de los estados unidos (SEER) evidencian la mayor supervivencia global a los 5 años es la observada en Estados Unidos y alcanza el 15%, mientras que en Europa es alrededor del 8%, igual que en los países con menor desarrollo económico. En China, a pesar del bajo índice de tabaquismo se observa una mayor incidencia de CaP en las mujeres comparada con la observada en las europeas. La mortalidad en el Reino Unido ha disminuido tanto en hombres como en mujeres jóvenes. En otros países de Europa la incidencia sigue en aumento.

Según la última estadística publicada por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) en Argentina, la tendencia de la mortalidad por cáncer de pulmón a lo largo del período 2002-2020 mostró un comportamiento diferente en varones y mujeres. En los varones se observó un descenso sostenido a un ritmo de -1,9 % anual entre el 2002 y el 2016, que se aceleró de manera significativa a partir del año 2016 hasta finalizar el periodo a razón de -5,8% por año, con valores de PECA estadísticamente significativos. Las mujeres, en cambio, mostraron una tendencia creciente entre los años 2002 y 2015 a

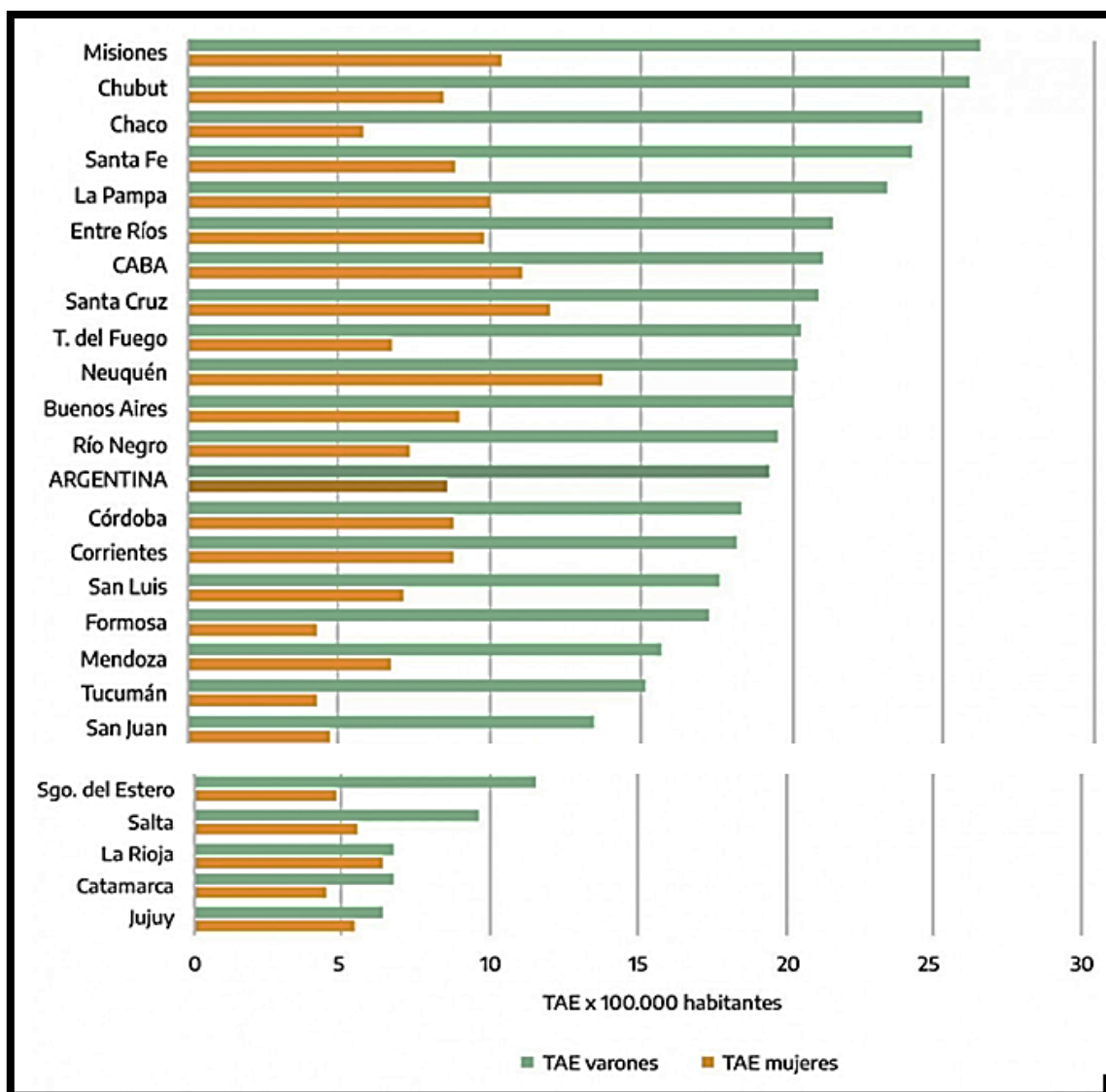
razón de un incremento promedio de 2,4% por año. A partir de ese momento el comportamiento se invirtió, mostrando una tendencia descendente a una velocidad de -2,2%, con valor estadísticamente significativo (Figura 2).

**Figura 2:** Tendencia en la mortalidad por cáncer de pulmón en varones y mujeres. Tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes. Argentina, 2002-2020.



En la Figura 3, se presentan las tasas ajustadas por edad de varones y mujeres en las distintas jurisdicciones del país, donde podemos observar que la mortalidad masculina superó a la femenina en todas las provincias. El exceso de mortalidad masculina a nivel país correspondió a 10,7 defunciones por 100.000 habitantes, observándose la mayor brecha en la provincia de Chaco (18,5 defunciones por 100.000 habitantes) mientras que la menor diferencia entre hombres y mujeres se registró en La Rioja (0,4 defunciones por 100.000 habitantes).

**Figura 3:** Mortalidad por cáncer de pulmón según jurisdicciones. Tasas ajustadas por edad por 100.000 habitantes. Argentina, 2020.



### 1.6.2 Características histológicas, moleculares e inmunoterapia:

- **Características histológicas:**

La clasificación histológica utilizada actualmente continúa siendo la propuesta por la OMS 2015 (Tabla 1)

El uso de la IHQ es importante para definir diferenciación escamosa y glandular en tumores poco diferenciados con técnicas de rutina como hematoxilina-eosina (HE) y mucina, no sólo en muestras pequeñas o citológicas sino también en piezas resecaadas, especialmente en ADC sólido, CaCE

no queratinizante y CaCG, así como también para el diagnóstico de Carcinomas Pleomórficos (CaPleo) y Carcinomas Neuroendocrinos (CaNE). El objetivo es lograr una subtipificación histológica más precisa debido a que algunos fármacos son aprobados por los organismos encargados de su regulación para tipos histológicos específicos. (Travis et al., 2022)

Dentro del CPCNP se encuentran los adenocarcinomas, carcinoma escamoso y en algunos casos donde por tamaño de la muestra no se puede definir el componente predominante se lo informa como CPCNP no especificado.

El tipo histológico del carcinoma de pulmón está asociado a una presentación clínica, la presencia de determinados factores de riesgo y a las características en su evolución. Dentro de los CPCNP, los ADC en general presentan mayor potencial de metástasis a distancia que los CaCE. Acorde a la clasificación OMS 2015 la mayor parte de los ADC infiltrantes muestran un patrón de crecimiento mixto y se clasifican según el patrón de crecimiento predominante, debiendo consignarse el porcentaje de cada uno dada su relación con diferente evolución clínica en función del potencial metastásico. Los de mejor pronóstico, excluyendo el componente lepidico, que puede estar presente en estos tumores, son los ADC con patrones acinar y papilar y, los asociados a mayor potencial metastásico son los patrones sólido y micropapilar. Más recientemente se ha descrito, pero no incluido en la clasificación OMS 2015, el patrón de crecimiento cribiforme con alto potencial metastásico y mal pronóstico. (Warth et al., 2015)

Si bien hay algunas propuestas al respecto, no existe un sistema bien establecido para determinar grados histológicos o citológicos tanto en ADC como en CaCE. (Travis et al., 2016)

A su vez cada tipo histológico tiene un patrón arquitectural, que en muchas ocasiones está asociado a un mejor o peor pronóstico. Dentro del ADC esta descrito el patrón lepidico que implica bajo grado, el acinar y el papilar grado intermedio y, el sólido y micropapilar alto grado; relacionándose el grado directamente con los índices de recurrencia y supervivencia modificando el pronóstico. (Travis et al., 2016). Por otro lado, en los CCE se puede definir el grado por las características nucleares, aunque esto requiere profundizar con estudios adicionales a los aquí mencionados.

- **Características moleculares:**

El desarrollo de agentes dirigidos a blancos moleculares y de inmunoterapia ha generado la necesidad de efectuar test adicionales sobre la muestra en la que se efectúa el diagnóstico de CP.

Las pruebas de mutaciones moleculares deben realizarse en los pacientes que se beneficiarían con algunos de los tratamientos dirigidos. Las mismas deben realizarse utilizando las técnicas, plataformas diagnósticas y reactivos que han sido validados por los estudios clínicos u otros estudios posteriores como determinantes de la respuesta terapéutica.

En los últimos años las indicaciones para la determinación de mutaciones moleculares han cambiado, con una tendencia actual a la búsqueda, inclusive, en pacientes en estadio temprano. (Wu et al., 2022)

Los estudios moleculares incluyen:

- **Mutaciones del gen de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor):**

Cuando los pacientes son potenciales candidatos a terapéutica con inhibidores de TKI del gen EGFR, su selección requiere la determinación de mutaciones en los exones 18 a 21 del dominio TKI del gen 10. También se recomienda investigar la presencia de mutación T790M del exón 20 del gen EGFR en aquellos pacientes que han recibido inhibidores de TKI de EGFR y han desarrollado resistencia a dicha terapéutica. (Roy-Chowdhuri et al., 2016).

El estudio puede realizarse en muestras de tejido tumoral de tamaño variable y/o en muestras citológicas. El método para la determinación de la presencia de mutaciones es la PCR seguida de la secuenciación por Sanger o NGS, con diferente sensibilidad de acuerdo a la cantidad y proporción de células tumorales. Es recomendable utilizar un método que permita determinar la presencia de mutaciones en una muestra con al menos 10% de células tumorales. Los métodos más utilizados en nuestro medio son Sanger y la PCR alelo específica. Actualmente, se han comenzado a incorporar sistemas de secuenciación NGS para determinar la presencia de grupos de alteraciones moleculares simultáneamente (paneles de genes). La detección por IHQ del receptor de EGFR y las técnicas de amplificación de EGFR (técnicas de hibridación in situ: FISH, CISH, SISH) no son útiles para predecir respuesta a TKI. (Roy-Chowdhuri et al., 2016).

Existen anticuerpos comerciales para determinación por IHQ de las dos mutaciones más frecuentes de los exones 19 y 21. Su uso sólo se recomienda por excepción cuando la muestra no es suficiente para los métodos de secuenciación mencionados previamente. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Rearreglo del gen ALK:**

Cuando los pacientes son potenciales candidatos a recibir terapéutica con inhibidores de la proteína de fusión de ALK, se recomienda la determinación del rearreglo del gen ALK (gen de fusión o de la proteína de fusión ALK/EMI4 y ALK/otros genes asociados). Las técnicas validadas para este propósito son la de FISH y la IHQ. La muestra debe tener al menos 50 células tumorales bien preservadas, con clara señalización y control simultáneo en un corte con HE para identificar dichas células; considerándose positivo el hallazgo de 15% o más de células con señal indicadora de fusión ALK. La técnica de IHQ validada como predictor de respuesta terapéutica utiliza el anticuerpo anti ALK

clon D5F3 empleado con los sistemas de detección y amplificación Optiview de Ventana (CDx) (Ma et al., 2016).

- **Rearreglo gen ROS1:**

La presencia de gen de fusión de ROS1 en aquellos pacientes candidatos a terapéuticas se establece usando inhibidores de dicho gen. Se puede investigar en forma secuencial en pacientes negativos para alteraciones de EGFR y ALK, o simultáneamente. El método inicial recomendado, dada la baja frecuencia de dicha fusión, es la IHQ con el clon D4D6 en plataformas automatizadas utilizando sistemas de amplificación y detección que hacen más sensible el método. Los casos positivos por IHQ deberán ser confirmados por FISH. (Bubendorf et al., 2016).

- **Inmunoterapia:**

La búsqueda de algunos marcadores para lograr un mayor beneficio. La evaluación de la respuesta inmune a través de un biomarcador no es tan lineal como en el caso del estudio de alteraciones moleculares de las células tumorales. La respuesta inmune es un fenómeno dinámico que permite analizar un momento puntual. Esto ha originado que, hasta el momento, los biomarcadores utilizados para valorar la potencial respuesta a inmunoterapia no sean del todo precisos. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Determinación de PD-L1:**

La determinación de PD-L1 por IHQ es una prueba compleja en la práctica porque cada fármaco anti PD-1 o anti PD-L1 se asocia a un clon determinado de IHQ anti PD-L1. Hasta la actualidad, las inmunoterapias aprobadas para CP están acotadas a los resultados de la determinación de PD-L1 por IHQ.

Indicaciones de PD-L1: Hasta la fecha se solicita la determinación de mutaciones en los diferentes tipos de tejidos en estadio metastásico de CPCNP. Probablemente en un futuro las determinaciones sean consideradas buscarlas en estadios más tempranos. Actualmente existen estudios realizados que evalúan tratamiento con inmunoterapia en pacientes con estadios tempranos con buenos resultados. (Forde et al., 2022).

### **1.6.3 Factores de riesgo asociados al cáncer de pulmón**

Existen diversos factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de pulmón, pudiéndose presentar varios factores en un mismo paciente. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Tabaquismo**

Es la principal causa de cáncer de pulmón, encontrándose en más del 80% de los pacientes con este diagnóstico. La composición de los cigarrillos ha cambiado; se han agregado filtros de acetato de celulosa y se han reducido los niveles de alquitrán y nicotina, sin embargo, se ha agregado otras sustancias como amoníaco y acetaldehídos. Por otro lado, el riesgo aumenta con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados por día. El fumar tabaco en pipa también ha sido establecido como una causa de CP

- **Agentes Químicos:**

Ciertas exposiciones laborales como el asbesto (amianto) demostraron un aumento de siete veces el riesgo para desarrollo de cáncer de pulmón. También presentan riesgo aumentado los trabajadores relacionados con la industria del arsénico, azufre, cloruro de vinilo, hematita, materiales radiactivos, cromatos de níquel, productos de carbón, gas mostaza, éteres de cloro metilo, gasolina y derivados del diésel, hierro, berilio, sílice, etc. La relación del CP con el radón, un gas radiactivo resultante de la desintegración natural del uranio se estableció por primera vez en los mineros, demostrándose más tarde que las personas expuestas a niveles elevados en sus casas tenían alto riesgo de desarrollar CP. (Consenso Nacional Inter sociedades de Cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Factores Ambientales:**

Los factores ambientales, sobre todo el humo del tabaco, y en los casos de los tabaquistas o fumadores pasivos tienen un riesgo superior al 20% de desarrollar cáncer de pulmón con respecto a un no fumador. Otro factor ambiental, es la contaminación atmosférica, en las grandes ciudades. En las últimas décadas, muchos estudios destacaron el papel de las partículas de materiales nocivos (metales de transición, iones sulfato y nitrato, y compuestos orgánicos) como factores predisponentes. En países asiáticos la modalidad de cocinar con aceites a altas temperaturas en ausencia de extractores de humo es otro factor de riesgo. Asimismo, se ha relacionado el CP con el tiempo total

de trabajo en cocinas medido en años y la exposición a humos o vapores de carbón. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Agentes infecciosos:**

La probable influencia de agentes infecciosos como el Virus del Papiloma Humano (VPH) tipos 16/18 hallado en mujeres no fumadoras con CP continúa aún en evaluación. Con respecto a esta probable etiología un pequeño porcentaje (2%) de pacientes con papilomatosis laríngea con diseminación broncopulmonar puede malignizarse, transformándose en carcinoma de células escamosas. La capacidad de degeneración depende en gran medida del tipo de virus. Los VPH de tipo 6 y 11 se consideran de bajo riesgo, mientras que el tipo VPH de tipo 18 fue detectado en papilomas con características cancerígenas. La malignización suele ocurrir en adultos portadores de papilomatosis pulmonar juvenil. Existen casos reportados de este tipo de pacientes, donde el tratamiento, evolución y pronóstico son diferentes ya que presentan un deterioro clínico y funcional previo (Alarcón et al., 2013).

- **Hábitos Alimenticios:**

Con respecto a la dieta, señalando que frutas y verduras, fuente de vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes, tendrían un efecto protector; en tanto otros autores han encontrado perjudicial el alto consumo de carne (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Factores del Huésped:**

Por último y con respecto a otros factores como los del huésped, algunos autores han sugerido que las mujeres fumadoras son más susceptibles al CaP en comparación con sus pares varones y que, aquellas que ya han desarrollado la enfermedad, se comportan de manera diferente a los hombres; consideran que la diferencia podría deberse a un factor hormonal. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).



#### **1.6.4 Susceptibilidad genética**

El hecho de que sólo un 16% aproximadamente de los fumadores desarrollen CP sugiere un perfil de susceptibilidad individual para esta enfermedad. Aunque se han identificado genotipos susceptibles, aún no se ha reconocido un determinado linaje genético.

Estudios epidemiológicos de caso-control y de cohorte sugieren que los familiares de un probando (portador identificado de la enfermedad) tienen un riesgo dos veces superior de desarrollar de este tipo de cáncer en relación con la población general, independientemente del hábito tabáquico. El aumento del riesgo sería mayor aún en familiares de pacientes no fumadores con diagnóstico de CP a edad temprana y en familias con varios casos diagnosticados. Los posibles genes candidatos a conferir mayor susceptibilidad al CP se encuentran en el locus 6q 23-25, especialmente en individuos con escasa exposición al tabaco.

Los datos actuales sustentan la participación de un mecanismo poligénico en la susceptibilidad al CP, es decir, diferentes alelos involucrados que en forma aditiva o multiplicativa confieren un genotipo de riesgo. La identificación de estos genotipos constituye una prioridad en los estudios de epidemiología molecular a fin de detectar subgrupos de individuos (fumadores o no) con riesgo de desarrollar CP que pudieran beneficiarse de programas de detección precoz. (Consenso Nacional Intersociedades de Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

#### **1.6.5 Manifestaciones clínicas**

Los signos y síntomas del CP se suelen manifestar en estadios avanzados. En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan síntomas. Estos pueden ser debidos al tumor primario, compromiso de la cavidad torácica, metástasis, y/o síndromes paraneoplásicos. Desde la aparición de los síntomas a la primera consulta existe una demora que varía entre los 45 días a los 2 años. Los síntomas más frecuentes son tos, disnea, dolor torácico; y como síntoma general la pérdida de peso.

El diagnóstico de laboratorio inicial debe incluir hemograma, glucemia, hepatograma, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, electrolitos, uremia, creatinemia y calcemia. Un resultado anormal de cualquiera de estos valores puede orientar a un compromiso secundario de otro órgano, o un síndrome paraneoplásico.

Del 5 al 10% de los pacientes con CP presentan síndromes paraneoplásicos. La producción de sustancias con actividad biológica originadas en el tumor (hormonas o citoquinas) o en respuesta a su presencia (anticuerpos) explica cómo se producen algunos de estos síndromes. Los síndromes neurológicos (síndrome miasténico de Eaton-Lambert, encefalopatía límbica, polineuropatía y degeneración cerebelosa) se asocian casi exclusivamente con los carcinomas neuroendocrinos o

carcinomas de células pequeñas, (1-2% de los pacientes). La hipercalcemia maligna se encuentra en 2 a 6% en el momento del diagnóstico y hasta en un 12% durante el seguimiento, debido a niveles elevados de actividad similar Paratohormona (rPTH). La secreción inadecuada de hormona antidiurética se evidencia en el 5% de los pacientes con CP, y se resuelve en el 80% de los individuos con CCP que responden al tratamiento. El síndrome de Cushing secundario a la producción de adenocorticotrofina (ACTH) se asocia a enfermedad avanzada y tiene una respuesta pobre a la quimioterapia. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

### **1.6.6 Pesquisa o screening de cáncer de pulmón**

Como se mencionó anteriormente, las sintomatología del CP suele presentarse en estadios avanzados de la enfermedad. El objetivo de la pesquisa o “screening” es reducir la morbimortalidad del paciente con CP al detectarlo (y tratarlo) de manera temprana. Para ello se requiere, por un lado, identificar la población de riesgo y por otro utilizar un método que genere el menor daño posible y a un costo accesible para aplicar como política de salud a nivel nacional. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

- **Métodos diagnósticos:**

Dentro de los estudios por imágenes utilizados en diferentes investigaciones sobre screening de CP, la Tomografía Computada “Low Dose” (TCLD) es el método seleccionado, se trata de protocolos de adquisición que reducen significativamente la dosis de radiación y mantiene una calidad suficiente para detectar lesiones pulmonares con un valor diagnóstico similar al de estándar. Tiene la gran desventaja de los hallazgos falsos positivos son relativamente elevados, lo que, en muchas situaciones, conlleva a procedimientos y costo de salud innecesarios. Como medidas para reducir el número de falsos positivos se planteó la posibilidad de utilizar informes tomográficos como los utilizados por la American College of Radiology (ACR), que por medio de los “Lung-Rads” (**Tabla 4**) se ha demostrado reducción de los falsos positivos en el screening con TCLD (Ten et al., 2015).

- **Población de riesgo:**

Se considera población de riesgo a los adultos de 55 a 80 años de edad, con antecedentes de tabaquismo, 30 paquetes/años, que actualmente fuman o han dejado de fumar en los últimos 15 años. Tener presente que el screening no reemplaza al cese del tabaquismo como medida de prevención, incluso se beneficia cuando estas medidas se asocian. Se aconseja informar claramente a cada paciente acerca de los riesgos relacionados con la radiación y la posibilidad de hallazgos de lesiones indeterminadas (Pinsky et al., 2015).

Actualmente es tema de debate en congresos internacionales la implementación de los programas nacionales de screening de CP. Las diferentes sociedades internacionales continúan recomendando la necesidad de definir el costo-efectividad, la población real de riesgo, el valor de las acciones de screening individuales fuera de un programa nacional y detalles técnicos sobre los protocolos más adecuados de pesquisa y manejo de los hallazgos positivos.

**Tabla 4:** LUNG-RADS, criterios del American College of Radiology

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	CATEGORÍA	HALLAZGOS	CONDUCTA	PROBABILIDAD MALIGNIDAD	PREVALENCIA DE POBLACION ESTIMADA
<b>Incompleta</b>	-	0	TC previa	Se necesitan imágenes adicionales de TC y/o comparación con TC previa	n/a	1%
			Áreas pulmonares no evaluadas			
<b>Negativo</b>	Sin nódulos o nódulos claramente benignos	1	Sin nódulos		< 1%	90%
			<b>Nódulo/s con calcificaciones específicas:</b> completa, central, popcorn, anillos concéntricos, grasa			
<b>Apariencia benigna</b>	Nódulos sin apariencia de transformarse en un cáncer clínicamente activo por su tamaño o falta de crecimiento	2	<b>Nódulo/s sólido/s</b> < 6 mm nuevos < 4mm	Continuar screening anual con TCLD en 12 meses	1-2%	5%
			<b>Parte sólida del nódulo/s</b> < 6 mm del diámetro mayor del total del nódulo sobre línea basal del screening			
			<b>Nódulo no sólido</b> (vidrio esmerilado) < 20 mm o ≥ 20 mm sin cambios o lento crecimiento			
			<b>Nódulos de categoría 3 o 4 sin cambios</b> en más de 3 meses			

<b>Probablemente benigno</b>	Probablemente benignos pero con seguimiento a corto plazo: incluye nódulos con apariencia de transformarse en cáncer clínicamente activo	3	<b>Nódulo/s sólido/s</b> $\geq 6$ mm < 8 mm nuevos 4 mm a < 6 mm	TCLD a los 6 meses	5-15%	2%
			<b>Parte sólida del nódulo/s</b> $\geq 6$ mm del diámetro total del nódulo y $\leq 6$ mm de parte sólida Nuevo < 6 mm diámetro total			
			<b>Nódulo no sólido</b> (vidrio esmerilado) $\geq 20$ mm o nuevo			
<b>Sospechoso</b>	Hallazgos en los que se recomienda otro estudio o toma de biopsia	4A	<b>Nódulo/s sólido/s</b> $\geq 8$ mm y < 15 mm nuevos 4 mm a < 6 mm crecimiento < 8 mm nuevos de 6 a 8 mm	TCLD a los 3 meses PET/CT puede ser usado si hay componente sólido $\geq 8$ mm	> 15%	2%
			<b>Parte sólida del nódulo/s</b> $\geq 6$ mm del diámetro total del nódulo y parte sólida > 6 y $\leq 8$ mm Nuevo o crecimiento < 4 mm de componente sólido			
			<b>Nódulo endobronquial</b>			
		4B	<b>Nódulo/s sólido/s</b> $\geq 15$ mm Nuevo o crecimiento $\geq 8$ mm	TC con y sin contraste, PET/TC y/o biopsia dependiendo de la probabilidad de malignidad y comorbilidades, PET/TC puede ser usado si hay componente sólido $\geq 8$ mm	> 15%	2%
<b>Parte sólida del nódulo/s</b> parte sólida $\geq 15$ mm Nuevo o crecimiento $\geq 4$ mm de componente sólido						
4x	<b>Nódulos de categoría 3 o 4</b> con hallazgos que aumentan la sospecha de malignidad					

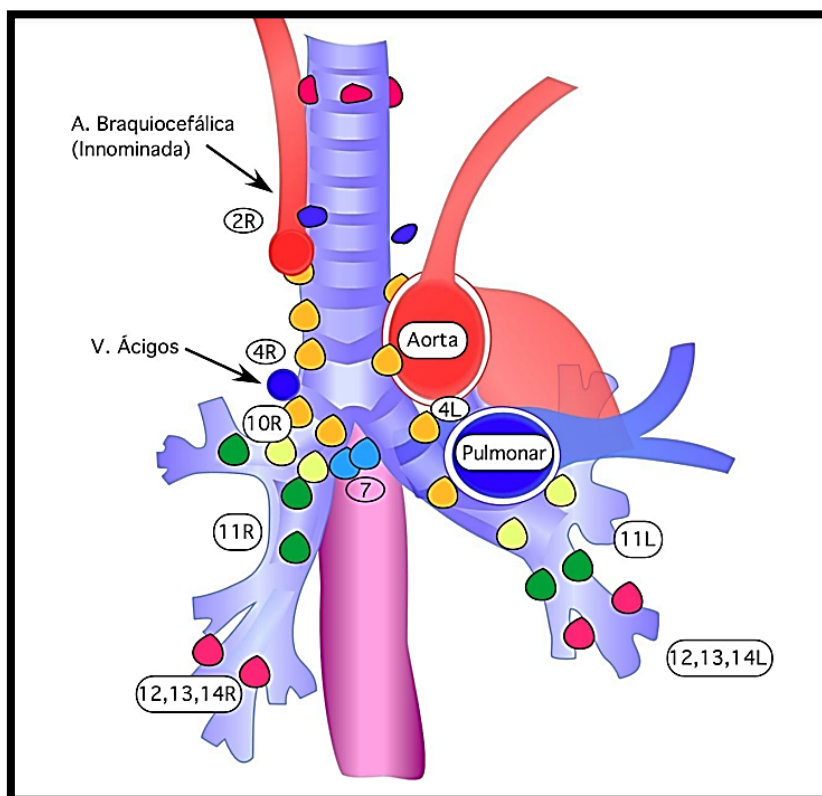
<b>Otro</b>	Hallazgos clínicamente significativos o potencialmente clínicamente significativos (No CaP)	S		Apropiado para hallazgo específico		10%
<b>CaP previo</b>	Pacientes con CaP previo que retornan al screening	C		-	-	-

### 1.6.7 Diagnóstico y estadificación:

El diagnóstico definitivo de cáncer de pulmón es anatomopatológico, algunas veces se requiere de la IHQ para diferenciar la estirpe histológica. Para la obtención de muestra se utilizan procedimientos mínimamente invasivos (fibrobroncoscopia, punción transtorácica, toracocentesis, entre otras), invasivos (videotoracoscopia) según el contexto clínico de cada paciente.

Además del diagnóstico, es importante la estadificación del cáncer de pulmón para definir el tratamiento adecuado. El compromiso ganglionar mediastinal determina si la enfermedad esta avanzada, estadio IIIA - IIIB, sin posibilidad de tratamiento quirúrgico curativo. (Figura 4). Por otro lado, la presencia de metástasis a distancia sugiere un estadio IV. Por lo tanto, la estadificación comprende la evaluación del componente nódulo (N) y metástasis (M). La misma se realiza utilizando estudios por imágenes (TAC de tórax, abdomen y pelvis, RNM cerebro, centellograma óseo corporal total y PET-TC), mediastinoscopia y videotoracoscopia teniendo en cuenta el cuadro clínico del paciente. En algunas ocasiones un procedimiento puede ser utilizado para diagnóstico y estadificación.

**Figura 4:** Localización de las estaciones ganglionares mediastínicas, hiliares y paraesofágicas



Para la evaluación del **componente N** se pueden realizar diversas técnicas invasivas: Aspirado Transbronquial (TBNA por su sigla en inglés), Aspirado guiado por Ultrasonido Esofágico (EUS-NA), Aspirado Transbronquial Guiado por Ultrasonido Endobronquial (EBUS-TBNA), o por Mediastinoscopia, Mediastinoscopia Extendida o Videotoracoscopia. Las técnicas no invasivas para evaluar los ganglios del mediastino pretenden determinar el tamaño de los ganglios linfáticos mediante TC o analizar su metabolismo con PET, pero estos exámenes no proporcionan un diagnóstico definitivo y, a menudo no son suficientes para excluir a los pacientes de la alternativa de tratamiento quirúrgico. La selección del estudio apropiado depende de la disponibilidad del método y la topografía de los ganglios afectados (Consenso Nacional Intersociedades de Cáncer de pulmón de células no pequeña (CPCNP) julio de 2017).

Para la evaluación del **componente M** se debe tener en cuenta varios aspectos como historia clínica detallada (pérdida de peso, performance status del paciente, signos y síntomas de metástasis a otros órganos), análisis de sangre, estudios por imágenes como TAC de cuerpo completo con contraste, centellograma, PET, TC y RNM. En el momento del diagnóstico el 57% de los pacientes presentan diseminación a otros órganos; los sitios más frecuentemente comprometidos son cerebro, huesos,

glándulas suprarrenales, hígado, pleura o pericardio, como así también adenopatías a distancia (Siegel et al., 2017).

## **HERRAMIENTAS DISPONIBLES PARA DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN.**

a) Radiografía de tórax (RT): es un estudio ampliamente realizado; es el primer estudio solicitado ante la sospecha de CP, y es un herramienta disponible en casi todos los centros de atención. Está demostrado que, en el screening de CP, no es un método que reduzca la mortalidad. No obstante, en pacientes con CP en estadios más avanzados, es un examen que es de gran utilidad. Es importante solicitar siempre en posición de frente y de perfil para evaluar zonas retrocardíacas y subdiafragmáticas ya que en la incidencia de frente no son visibles. Los hallazgos más comunes que se pueden hallar cuando se sospecha de CP son radioopacidad (nódulos o masas), cavidad de paredes gruesas y derrame pleural.

b) Tomografía computada (TC): es el método que se utiliza para aclarar dudas diagnósticas de la RT y siempre se realiza ante la sospecha clínica de CP. Puede ser con o sin contraste endovenoso. El contraste permite una mejor evaluación del mediastino, ayuda a caracterizar nódulos y lesiones pleurales. Los hallazgos tomográficos incluyen nódulos, masas, derrame pleural y adenopatías mediastinales. Se recomienda que los cortes abarquen los huecos supraclaviculares y las glándulas suprarrenales; y las estructuras óseas con ventana ósea. La TC es el método para valorar la extensión del tumor primario y determinar el tratamiento clínico. Tiene una sensibilidad y especificidad del 70 al 90% en la evaluación del tamaño tumoral, atelectasias adyacentes, extensión a pared torácica y mediastinal y detección de nódulos adicionales. (Consenso Nacional Inter sociedades de Cancer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

Por otra parte, la tomografía computada de baja dosis (TCLD) utilizada en el screening de CP siempre se realiza sin contraste. En estos casos se intenta realizar un diagnóstico precoz en estadios tempranos, donde la cirugía es curativa. Los hallazgos más frecuentes en estos casos son los nódulos pulmonares. El American College of Radiology ha creado el sistema Lung-Rads que permite emitir un informe estructurado que facilita la comparación entre estudios, también se establecieron recomendaciones según los hallazgos.

c) Tomografía por emisión de positrones/TC (PET/TC): Se demostró que la PET sumada a la TC (PET/TC) mejora la estadificación y colabora en una mejor selección de los pacientes que irán a cirugía. En alguna situaciones La PET/TC es útil para el manejo de pacientes con nódulos pulmonares solitarios; su uso puede evitar cirugías inútiles en pacientes de bajo riesgo o beneficiar con cirugías curativas en aquellos de alto riesgo. Se considera normal el valor estándar de Captación (SUV)  $\leq 2,523$ -

26. En lesiones > 1 cm presenta 98% de sensibilidad y 70-90% de especificidad con un alto valor predictivo negativo (98%. Consenso Nacional Intersociedades de Cáncer de pulmón de células no pequeña (CPCNP) julio de 2017)

La PET/TC no es útil en lesiones < 8-10 mm, y en ciertos tipos histológicos (falsos negativos en ADC lepidico, ADC in situ y carcinoide típico, y falsos positivos en procesos inflamatorios o infecciosos como la tuberculosis, muy frecuente en nuestro medio, por lo que debe considerarse una buena interpretación de los resultados según la probabilidad clínica del paciente. En casos de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón es de utilidad para estadificación mediastinal (N) y a distancia (M).

d) Resonancia Magnética (RM): tiene utilidad en tumores del sulcus superior para evaluación de la extensión y el compromiso óseo y de partes blandas. La RM es el estudio de elección en la detección de metástasis cerebrales del CP. (Consenso Nacional Intersociedades de Cáncer de pulmón de células no pequeña (CPCNP) julio de 2017)

e) Broncoscopia: es de utilidad para el diagnóstico y estadificación del CP. En lesiones centrales, mediante lavado y cepillado bronquial, biopsia directa y/o punción transbronquial con aguja fina, la broncoscopia tiene una sensibilidad global de 88% y una especificidad de 100%. En las lesiones periféricas la sensibilidad global es del 78%; 34% si presentan un tamaño < 2 cm y 63% si son > 2 cm. La ecografía endobronquial (EBUS) con transductor radial, aumenta la sensibilidad en lesiones distales (73%) así como también la navegación electromagnética (71%). La autofluorescencia y las imágenes en banda angosta (Narrow Band Image) son útiles en lesiones centrales incipientes (Detterbeck et al., 2013)

f) Aspiración Transbronquial con Aguja Fina: (TBNA) es una técnica endoscópica que consiste en la toma de una muestra citológica y/o histológica de las estaciones ganglionares adyacentes a la vía aérea a través del broncoscopio. La ventaja de la punción transbronquial con aguja fina con respecto de los métodos quirúrgicos, es que es una técnica mínimamente invasiva, que se realiza durante la broncoscopia diagnóstica, de manejo ambulatorio y sin requerir anestesia general, con un porcentaje muy bajo de complicaciones. La TBNA permite tomar muestra de los grupos ganglionares hiliares [10R y 10L], paratraqueales derechos [4R], paratraqueales izquierdos [4L] y subcraniales [7]. Esta técnica debe ser el primer procedimiento durante la broncoscopia diagnóstica por sospecha de CP a fin de evitar la contaminación de la muestra. Las muestras deben tomarse empezando por la estación de peor pronóstico: N3, luego N2 y finalmente N1. Tiene un valor predictivo negativo es bajo (77%), por esta razón al obtener un resultado negativo debemos continuar con la evaluación del compromiso ganglionar por otros métodos. La TBNA es un procedimiento seguro. En un metaanálisis se describe un porcentaje de complicaciones mayores de 0.3 %8,15 con baja tasa de complicaciones. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas ( CPCNP) julio de 2017).

g) EBUS y EBUS-TBNA: Son los procedimientos de elección en la estadificación inicial del mediastino. Estas técnicas permiten la obtención de imágenes de estructuras profundas midiendo y registrando el reflejo de ondas sonoras de alta frecuencia, continuas o intermitentes. La punción se realiza con una aguja fina de 21 gauges que pasa a través del canal de trabajo del endoscopio. El broncoscopio cuenta en su extremo distal con un transductor lineal que emite el sonido y captura las imágenes más allá de la pared traqueal o bronquial con una profundidad desde los 3 mm a 8 cm a partir del transductor, permitiendo ver en tiempo real la penetración de la aguja en el ganglio seleccionado. Además, el ecógrafo bronquial a través de la medición del flujo por Doppler permite identificar estructuras vasculares y quísticas. Es una práctica ambulatoria, se realiza bajo sedación consciente o neurolepto-analgésica, y dura entre 30 a 60 minutos. Es necesaria la presencia del médico patólogo para evaluar las muestras. La sensibilidad ha sido estimada entre 85 y 92% y la especificidad es del 100%. El valor predictivo negativo (VPN) es alto cuando se lo compara con la mediastinoscopia. Al combinarse con la ecoendoscopia esofágica, la sensibilidad aumenta al 91%. No obstante, en todo paciente con sospecha de enfermedad mediastinal y un EBUS-TBNA negativo debe confirmarse el resultado con mediastinoscopia. El EBUS es un procedimiento seguro sin descripciones de complicaciones graves, únicamente se han reportado sangrado leve, neumotórax (1/500 procedimientos), mediastinitis (1/750 estudios) y sin reportes de mortalidad. (Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

h) Mediastinoscopia: es el estándar de oro de los métodos de diagnóstico invasivos y prequirúrgico para la patología del mediastino medio. Se realiza con anestesia general. Esta técnica permite biopsiar bajo visión directa las estaciones 2R, 4R, 2L, 4L y 7 (ver Figura 4); la mediastinoscopia extendida alcanza las estaciones ganglionares 5 y 6 (Fig. 4) pero no es un procedimiento que se implemente de manera estándar. El procedimiento tiene un 87% de sensibilidad para descartar enfermedad mediastinal y una especificidad del 100%. Las estaciones 5 y 6 y la región más posterior de las estaciones 7, 8 y 9 (Fig. 4) no son accesibles a la mediastinoscopia estándar, siendo en parte causa de falsos negativos. La mediastinoscopia puede ser sistemática o selectiva. Es sistemática si se efectúa en todos aquellos pacientes en los que se planea una resección pulmonar. Es selectiva si sólo se realiza en individuos con adenomegalias observadas en la TC o hipercaptación en la PET y/o ante ciertos hallazgos clínicos y factores de riesgo como adenocarcinoma, tumores centrales, tamaño tumoral > 3 cm<sup>11-15</sup>. En aquellos pacientes con CP y adenomegalias mediastinales detectadas en la TC (ganglio > 10 mm de diámetro mayor transversal) o ganglios hipermetabólicos mediastinales en la PET, el diagnóstico histológico es mandatorio. Las complicaciones son poco frecuentes, pero son potencialmente graves, especialmente las hemorragias. La morbilidad reportada es del 0,6 al 3%, el riesgo de hemorragia de 0,1 al 6%. La mediastinoscopia está indicada en: sospecha o diagnóstico de CP



y evidencia de enfermedad hiliar/ mediastinal en la estadificación no-invasiva (TC o PET); sospecha o diagnóstico de CP, con estadificación no-invasiva negativa (N0), pero con tumor primario > 3 cm de diámetro o lesiones centrales; ante la presencia de evidencia de enfermedad mediastinal en la TC o PET y una TBNA estándar o EBUSTBNA negativo para confirmar la ausencia de metástasis mediastinales. Se recomienda biopsiar al menos las siguientes estaciones: paratraqueales derechos [4R], izquierdos [4L] y subcarinales [7] (Detterbeck et al., 2013)

i) Cirugía torácica video asistida-Videotoroscopia (VATS): su utilidad es tanto para diagnóstico, estadificación mediastinal y tratamiento; ya sea con criterio curativo o paliativo (sellamiento pleural en casos de derrame pleural maligno).

En lo que respecta a la estadificación mediastinal, la VATS izquierda es una alternativa a la mediastinoscopia anterior (procedimiento de Chamberlain) y a la mediastinoscopia extendida (Ginsberg). Permite biopsiar no sólo los grupos 5 y 6, sino también acceder a los grupos paraesofágicos (grupo 8), del ligamento pulmonar (grupo 9), el grupo 7 posterior y los ganglios hiliares (grupo 10). La VATS derecha explora los grupos paratraqueales (grupos 2 y 4), paraesofágicos (grupo 8), subcarinales (grupo 7), del ligamento pulmonar (grupo 9) y los ganglios hiliares (grupo 10). Además, la VATS permite visualizar el tumor primitivo, explorar la cavidad pleural y confirmar o descartar compromiso metastásico. En una revisión de 246 procedimientos video asistidos la sensibilidad fue del 99% con óptima especificidad (100%) y alto valor predictivo negativo (96%) (Detterbeck et al., 2013)

Las Indicaciones de VATS son: Estadificación de tumores del lóbulo superior izquierdo, evaluación de grupos no accesibles a la mediastinoscopia cervical cuando no se dispone de ecografía transbronquial o transesofágica, pacientes con contraindicación para realizar mediastinoscopia cervical (traqueostomía definitiva, cirugías previas, radioterapia mediastinal), evaluación de nódulos pulmonares localizados en un lóbulo distinto al tumor primitivo (ipsi o contra lateral). Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017)

- **Algoritmo de estadificación**

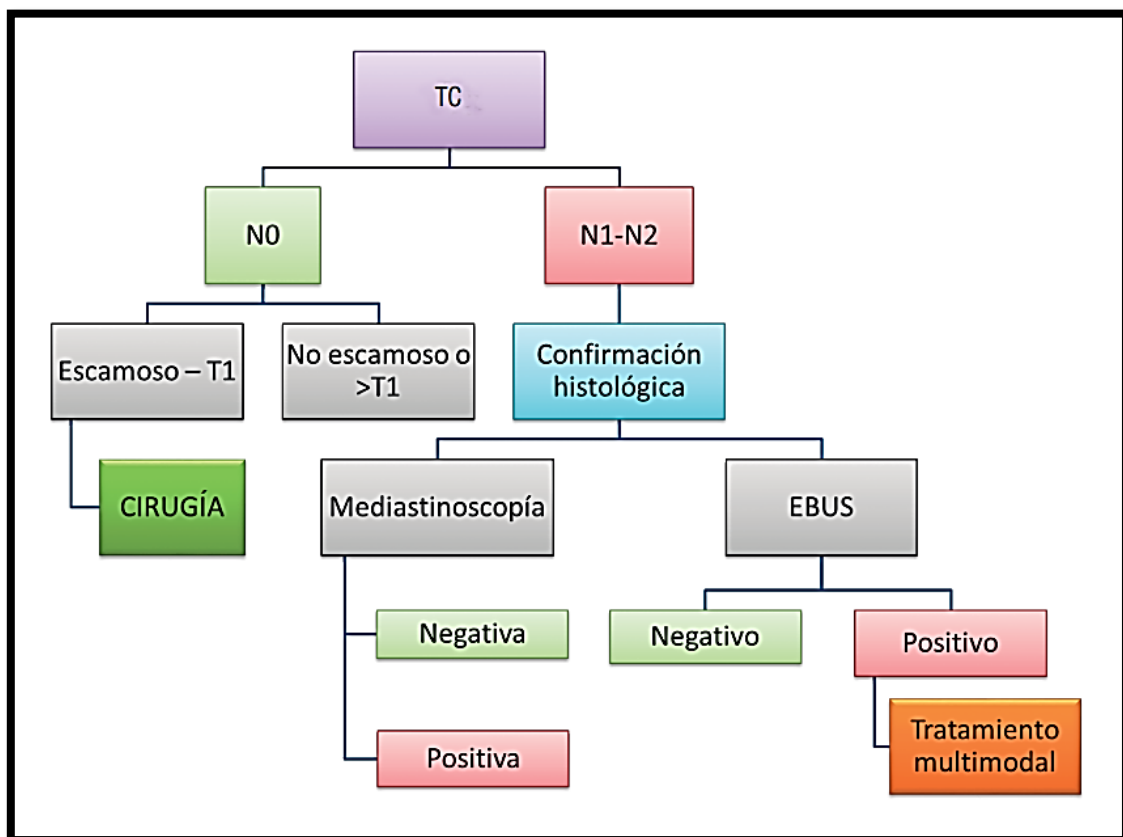
La estadificación del CP es clave para orientar el tratamiento a seguir y establecer el pronóstico de los pacientes con CP. Es importante el rol de cada uno de los médicos que integran el sistema de salud en el equipo multidisciplinario, (cirujanos de tórax, neumólogos, oncólogos, imagenólogos).

La detección de metástasis ganglionares (componente N) y a distancias (M) define la posibilidad de realizarse cirugía curativa, ya que el compromiso ganglionar mediastinal indica mal pronóstico.

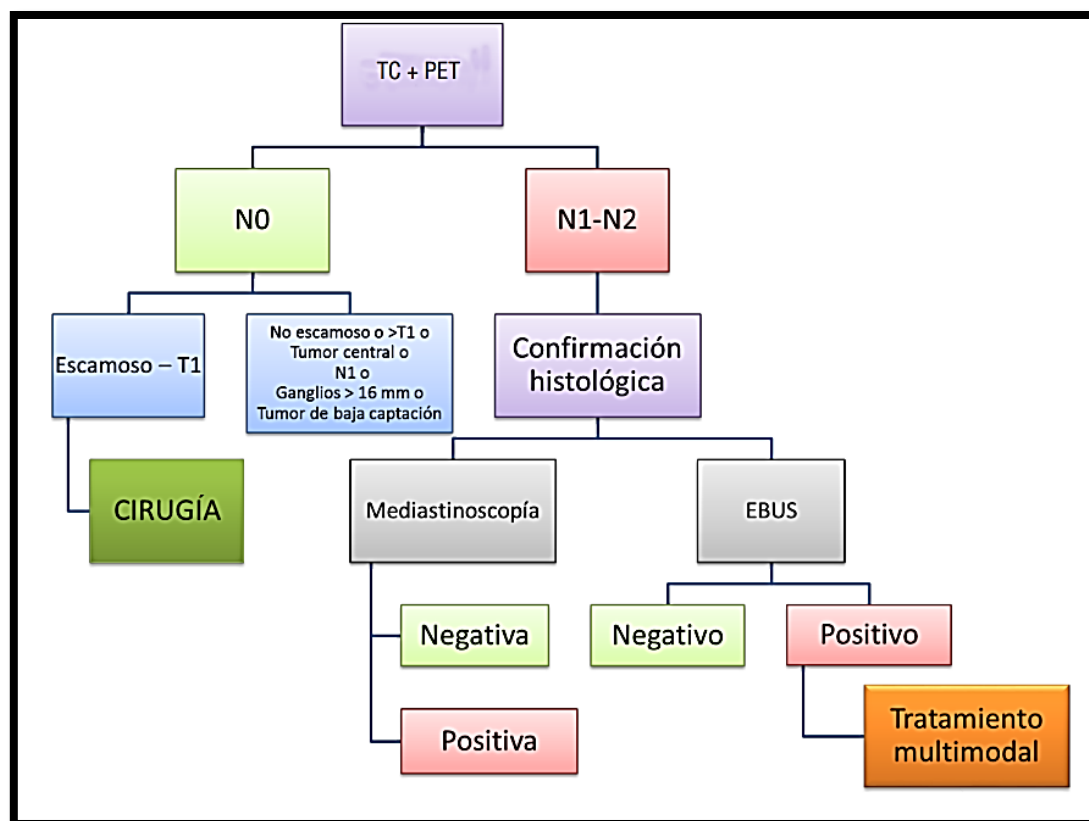
La identificación preoperatoria de metástasis debe realizarse de forma no invasiva con TC y/o PET. Si se dispone de PET, una PET negativa por su alta sensibilidad excluye la necesidad de estadificación invasiva o mini-invasiva posterior, excepto en los casos de alto riesgo de compromiso mediastinal (ganglios > 15 mm en la TC o captación N1 en la PET). El paso siguiente es un método mini-invasivo (TBNA, EBUS-TBNA y EUS-FNA) o invasivo (mediastinoscopia, mediastinoscopia cervical extendida o VATS). Consenso Nacional intersociedades de cancer de pulmon de celulas no pequeñas (CPCNP) julio de 2017).

No existe un algoritmo único de estadificación aplicable a todos los pacientes. La evaluación del componente mediastinal tiene sus limitaciones y deben tenerse en cuenta la disponibilidad y experiencia en el medio donde se encuentra para lograrla con la mayor exactitud posible. El consenso nacional Inter sociedades de CPCNP propone un algoritmo sin la incorporación del PET, ya que el mismo no está disponible en todos los centros (**Figura 5**) y otro algoritmo la incorporación del mismo (**Figura 6**).

**Figura 5.** Algoritmo sugerido para la estadificación del CP



**Figura 6.** Algoritmo sugerido para la estadificación del CaP, incluyendo PET



### 1.6.7 Tratamiento y pronóstico

El tratamiento del CPCNP depende fundamentalmente del estadio en que se encuentre la enfermedad. No obstante, se deben considerar otros factores como el estado general del paciente y/o, comorbilidades que pudieran contraindicar algunos de los tratamientos indicados en cada caso.

Las opciones terapéuticas disponible en CPCNP comprenden la cirugía en estadios precoces en tumores resecables, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y fármacos dirigidos a las mutaciones en caso que estén presentes.

Según lo expuesto anteriormente podemos encontrarnos en diferentes escenarios.

### 1.1 Cáncer de pulmón Resecable:

El ensayo de fase III ADAURA evaluó el papel de la terapia adyuvante con osimertinib frente al placebo durante un máximo de 3 años. Los pacientes debían tener CPCNP en estadios IB (tumor > 3 cm) a IIIA con resección completa del exón 19 de EGFR o mutaciones del gen controlador L858R en el

exón 21. El estudio informó una mejora absoluta en la supervivencia libre de enfermedad (SSE) a los dos años del 37 % y una mejora relativa en la SSE a los dos años del 80 %. Dada la eficacia de la inmunoterapia en la enfermedad en estadio III y IV, existe un interés creciente en aplicarla como terapia adyuvante. El informe IMpower010 demostró la eficacia del atezolizumab adyuvante en pacientes con NSCLC en estadio IB (tumores  $\geq 4$  cm) a IIIA que se habían sometido a cirugía y hasta cuatro ciclos de quimioterapia adyuvante. En el análisis primario de pacientes con CPCNP en estadio II-III y PD-L1 en el 1 % o más de las células tumorales, 16 ciclos de atezolizumab llevaron a una mejora relativa en la SSE a los 3 años del 44 % en comparación con la mejor atención de apoyo. Actualmente están en curso varios ensayos adicionales que evalúan TKI oral adyuvante o inmunoterapia. El más esperado de los estudios canadienses es BR31, un ensayo controlado con placebo de fase III que estudia durvalumab adyuvante en CPCNP completamente reseccionado. Aunque los datos de supervivencia general son inmaduros y no se informan ni para ADAURA ni para IMpower010, la quimioterapia, como la única terapia adyuvante para el CPCNP en estadio IB completamente reseccionado (tumores  $\geq 4$  cm) para el estadio IIIA, puede estar convirtiéndose en algo del pasado. La oportunidad de inscribir pacientes en ensayos clínicos que evalúen el papel de la terapia adyuvante adicional con inmunoterapia o TKI oral debe ser el objetivo de todos los médicos que tratan el CP curativo (Mithoowani et al., 2022).

### **Estadio III**

La mayoría de los pacientes con CPCNP en estadio III se consideran irresecables por elección del paciente, carga tumoral o porque no son buenos candidatos para la cirugía. El tratamiento multimodal que incluye quimioterapia y radiación, ya sea administrada de forma simultánea o secuencial, ha brindado a los pacientes la mejor oportunidad de supervivencia a largo plazo. La supervivencia con quimioterapia y radiación concurrentes es mejor que si se administra de forma secuencial. Los pacientes deben tener un buen estado funcional y ser capaces de tolerar la terapia multimodal. Los efectos secundarios comunes incluyen esofagitis, toxicidad hematológica y neumonitis. Una alternativa a los pacientes con un estado funcional límite es el tratamiento secuencial con quimioterapia, seguida de radiación. Con este enfoque, la supervivencia a los cinco años es de aproximadamente el 10 % (Mithoowani et al., 2022).

La actualización más reciente del ensayo PACIFIC mostró que la terapia de consolidación con un año de durvalumab redujo el riesgo de muerte en un 29 % en comparación con el placebo. La supervivencia global a cuatro años es del 49,6 % para los pacientes que recibieron inmunoterapia frente al 36,3 % de los que no la recibieron (Faivre-Finn et al., 2021).

Dados los malos resultados para el CPCNP en etapa III y las altas tasas de recaída local, existe un interés renovado en las estrategias neoadyuvantes. Como ejemplo, los pacientes con CPCNP en etapa III que involucran ganglios linfáticos mediastínicos únicos o múltiples, se sometieron a inmunoterapia neoadyuvante con durvalumab y quimioterapia, seguidas de cirugía.

Si los pacientes no son aptos para la terapia multimodal, la radiación definitiva o la radioterapia paliativa es una opción eficaz para el control de los síntomas (Mithoowani et al., 2022).

### **CPCNP metastásico:**

Los pacientes con enfermedad metastásica constituyen la forma de presentación más frecuente en CP, y aquellos en estadios previos evolucionan a enfermedad metastásica en algún momento de la enfermedad. Como se mencionó anteriormente el objetivo principal es mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Las opciones terapéuticas según el tipo histológico y las mutaciones presentes pueden ser combinadas, incluyen:

- Quimioterapia:

La quimioterapia sigue siendo una opción de primera línea para los pacientes que pueden no ser elegibles para inmunoterapia de agente único o regímenes de inmunoterapia de combinación. Estos pacientes pueden tener contraindicaciones para la inmunoterapia, como condiciones autoinmunes preexistentes, o puede existir una preocupación sobre el estado funcional y el riesgo de toxicidad con regímenes de inmunoterapia combinada. Los dobletes de platino se utilizan típicamente en esta configuración. Para el CPCNP metastásico no escamoso, un ejemplo típico sería carboplatino o cisplatino y pemetrexed durante 4 a 6 ciclos, seguido de pemetrexed de mantenimiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para el CPCNP metastásico escamoso, un doblete de platino puede consistir en carboplatino o cisplatino y Paclitaxel o Gemcitabina (Mithoowani et al., 2022).

- Mutaciones EGFR

Las mutaciones del EGFR están presentes en aproximadamente el 10 % de todos los casos de CPCNP en América del Norte y Europa occidental, así como en el 30-50 % de las personas en el este de Asia (Yse et al., 2019). En el CPCNP avanzado, la presencia de una mutación de EGFR predice fuertemente la respuesta a los TKI de EGFR. Los TKI de EGFR se deben utilizar en el entorno de primera línea, independientemente del estado de PDL1, ya que la inmunoterapia tiene tasas de respuesta muy bajas para los pacientes con mutación de EGFR. A partir de 2017, osimertinib es el tratamiento de primera línea TKI EGFR para pacientes con CPCNP avanzado, con las mutaciones sensibilizantes comunes de EGFR en el exón 21 L858R y deleciones del exón 19 con o sin mutación T790M concomitante (Mithoowani et al., 2022).

- Reordenamientos ALK

Los reordenamientos de ALK se detectan en 2-5% de todos los CPCNP. Estos reordenamientos son sensibles a los TKI de ALK, con pronóstico medido en años, cuando se inicia de inmediato la terapia adecuada. Las metástasis cerebrales y la enfermedad leptomeníngea son comunes en pacientes con CPCNP ALK positivo avanzado; por lo tanto, se favorece el tratamiento de primera línea que prioriza la actividad del SNC. Los TKI ALK deben usarse en la configuración de primera línea, independientemente del estado de PDL1. Se recomienda el tratamiento de primera línea con alectinib, brigatinib o borlatinib (Hanna et al., 2021).

- Reordenamientos ROS1

ROS1 es un receptor de tirosina kinasa de la familia de receptores de insulina y está presente en aproximadamente el 1-2% de los pacientes con CPCNP. Estos reordenamientos son sensibles al inhibidor de ROS1/MET crizotinib. La evidencia que respalda el uso de crizotinib para el CPCNP ROS1 positivo se basa en ensayos clínicos de fase inicial que demuestran una ORR del 72 %, con una mediana de duración de la respuesta de 25 meses. Lorlatinib, que está aprobado en CPCNP ALK-positivo, parece superar la resistencia adquirida a crizotinib en pacientes con CPCNP ROS1 positivo (Mithoowani et al., 2022). Entrectinib, un inhibidor oral de ROS1/TRK, también ha sido aprobado en Canadá para el tratamiento del NSCLC ROS1 positivo (Cai et al., 2020).

- Mutaciones KRAS

Se han identificado mutaciones del homólogo del oncogén viral del KRAS en varios tipos de cáncer. Es la mutación conductora más común en el CP. Las mutaciones en el codón 12 (mutaciones KRAS G12C) comprenden casi el 50% de las mutaciones KRAS y, a diferencia de otras mutaciones, a menudo ocurren en personas con antecedentes de tabaquismo (Cai et al., 2020)

Alguna vez que se pensó que esto constituía un objetivo no farmacológico, sin embargo, los inhibidores de KRAS emergentes se muestran prometedores en el tratamiento del CPCNP metastásico. (Hong et al., 2020).

Por otra parte, sotorasib es el primer agente dirigido desarrollado para las mutaciones KRAS G12C. Inhibe específica e irreversiblemente KRAS G12C al bloquearlo en un estado inactivo unido a GDP (Reck et al., 2020).

En un estudio de fase I de pacientes con CPCNP previamente tratados con mutaciones KRAS G12C, se observaron una ORR del 32 % y una tasa de control de la enfermedad del 88 % con sotorasib (Hong et al., 2020).

Los eventos adversos más comunes fueron anomalías en las pruebas de función hepática, diarrea, anemia, hepatitis e hiponatremia. El ensayo CodeBreak 200 evaluará sotorasib versus docetaxel en pacientes con CPCNP que han progresado con al menos una terapia sistémica previa, y los tratamientos anteriores deben incluir quimioterapia basada en platino y un inhibidor del punto de control inmunitario (Kerk et al., 2021).

## INMUNOTERAPIA

Como punto aparte, hablaremos de la inmunoterapia. La inmunoterapia ha cambiado significativamente el panorama en el manejo de pacientes con CPCNP metastásico. En 2015, se informó el primer gran estudio de inmunoterapia que demostró actividad en CPCNP en el estudio de Fase II Checkmate 063. En pacientes muy pretratados, nivolumab demostró un beneficio significativo y una toxicidad aceptable (Rizvi et al., 2015).

En los últimos año se desarrollaron múltiples estrategias de inmunoterapia. Se puede lograr una supervivencia a largo plazo para algunos pacientes con CPCNP metastásico, lo que se conoce como "cola de la curva de supervivencia" (Borghaei et al., 2021). Las respuestas a la inmunoterapia dependen de la expresión de PDL-1 tumoral, la supervivencia y la duración de la respuesta aumentan a medida que aumenta la expresión de PDL-1. La expresión de PDL-1 se clasifica ampliamente en tres grupos: PDL-1 POSTIVO (> 50%), PDL-1 negativos (<1 %) o PDL-1 POSITVO BAJA (1–49 %)

- PDL-1 positiva (>50 %). Para los pacientes con tumores positivos para PDL-1, la inmunoterapia de agente único ha demostrado de manera consistente que es superior a la quimioterapia, tanto en toxicidad como en la mejora de la supervivencia. La mediana de supervivencia con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-024 alcanzó los 26,3 meses y, en particular, el 31,9 % de los pacientes alcanzó la marca de supervivencia de cinco años, la más alta hasta la fecha en un estudio de fase III (Reck et al., 2021). Estudios similares en pacientes positivos para PDL-1 han demostrado que los agentes de inmunoterapia atezolizumab y cemiplimab son más efectivos que la quimioterapia (Sézer et al., 2021; Keith et al., 2016).

Estos estudios demostraron que, por primera vez, la quimioterapia puede evitarse en algunos pacientes con CPCNP metastásico.

- PDL-1 negativos (<1 %) o PDL-1 positivos bajos (1–49 %), las estrategias de combinación más nuevas se han convertido en el estándar de atención en el entorno de primera línea. El estudio KEYNOTE-189 asignó al azar a pacientes con CPCNP no escamoso metastásico a carboplatino y pemetrexed o al mismo régimen más pembrolizumab. La combinación de quimioterapia e

inmunoterapia produjo una supervivencia general de 22 meses y redujo el riesgo de muerte en un 44 % en comparación con la quimioterapia sola (Gadgeel et al., 2020). De manera similar, la combinación de quimioterapia y pembrolizumab redujo el riesgo de muerte en un 36 % en pacientes con CPCNP escamoso metastásico en el estudio KEYNOTE-407. En este estudio, la quimioterapia consistió en carboplatino y un taxano (Ghandi et al., 2018)

También se informaron ensayos de combinación de inmunoterapia dual para CPCNP metastásico. En el estudio Checkmate-9LA, los pacientes con histología no escamosa o escamosa fueron aleatorizados para recibir un doblete de platino o ipilimumab y nivolumab, más dos ciclos de un doblete de platino. El grupo de inmunoterapia y quimioterapia dual produjo una mediana de supervivencia general de 15,8 meses y redujo el riesgo de muerte en un 28 % en comparación con la quimioterapia sola (Reck et al., 2021).

Las combinaciones de inmunoterapia dual no se han comparado directamente con las combinaciones de quimioterapia e inmunoterapia, y queda por ver con un seguimiento más prolongado si ciertos subgrupos se beneficiarán de un régimen u otro.

Es importante conocer eventos adversos relacionados con la inmunidad (iRAE), la cual es diferente a la toxicidad de la quimioterapia. Los iRAE más comunes con inmunoterapia de agente único son erupción cutánea, prurito, diarrea y disfunción tiroidea. Afortunadamente, los eventos que causan mortalidad son raros y van desde el 0,36 % para la inmunoterapia con un solo agente hasta el 1,23 % para los tratamientos de inmunoterapia combinada. Los dos iRAEs más comunes que causan mortalidad son la colitis y la neumonitis (Wang et al., 2019).

**NOTA:** *Es importante establecer un grupo de paciente que no se encuentran en condiciones clínicas de recibir ninguno de los tratamientos mencionados debido al bajo performance status en que se encuentran, ya sea por la propia enfermedad (en casos de tumores metastásicos o localmente avanzados) o por la presencia de comorbilidades que contraindican algunas de las terapias, siendo necesario tratamiento paliativo como oxigenoterapia, tratamiento para el dolor y morfina, entre otros.*

Según los datos del Registro Europeo del Cáncer (EUROCORE) y de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de los Estados Unidos el pronóstico de pacientes con CP continúa siendo muy pobre, con una supervivencia global a los 5 años del 15 % en Estados Unidos y 8% en Europa, igual que en los países con menos desarrollo económico. Junto con los tumores de hígado, páncreas y esófago, son los tumores con peor pronóstico, en España y en el resto del mundo, debido tanto a lo agresivo del tumor en sí, como a la dificultad de realizar un diagnóstico precoz. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad. Según el Instituto Nacional del Cáncer (INC), la última estadística en Argentina a lo largo del periodo 2002-2020 mostró un comportamiento diferente en hombres y mujeres, en los varones se observó un descenso sostenido a un ritmo de -1,9 %



anual entre el 2002 y el 2016, que se aceleró de manera significativa a partir del año 2016 hasta finalizar el periodo a razón de -5,8% por año, con valores de PECA estadísticamente significativos. Las mujeres, en cambio, mostraron una tendencia creciente entre los años 2002 y 2015 a razón de un incremento promedio de 2,4% por año.

Existen factores que marcan el pronóstico y la respuesta terapéutica. Entre ellos se encuentra el tipo histológico (los ADC en general presentan mayor potencial de metástasis a distancia que los CaCE) (Travis et al., 2016); la presencia de embolias vasculares, tanto linfáticas como sanguíneas, ya que, si bien no están incluidas en la estadificación como un predictor de evolución, existen estudios que las asocian a peor pronóstico, la diseminación intraalveolar del tumor, considerada una forma de metástasis intrapulmonar, como indicadora de mal pronóstico (Warth et al., 2015).

Con respecto a la respuesta terapéutica se basa en la presencia de mutaciones y marcadores inmunológicos presentes en el tumor que orientan hacia un tratamiento dirigido a blancos moleculares y de inmunoterapia. (ver apartado 1.6.2)

#### **1.6.8 Biopsia líquida**

La biopsia líquida constituye una metodología de estudio relativamente nueva, y en creciente auge, ya que implica la utilización de sangre de los pacientes en lugar de muestras tumorales. Existe extensa bibliografía acerca de la determinación de alteraciones moleculares en sangre y otros líquidos corporales con potencial utilidad clínica para establecer la sensibilidad de los pacientes con CP a los tratamientos dirigidos a un blanco terapéutico. Hasta la actualidad la única técnica validada por biopsia líquida en la práctica clínica es la investigación de mutaciones de resistencia del gen de EGFR (T790M) en pacientes que progresan luego de un tiempo de haber recibido ITK de dicho gen, cuando no se tiene acceso a una nueva muestra de tejido. La técnica más frecuentemente utilizada es la qPCR alelo-específica. Sin duda en el futuro la utilización en la práctica clínica de estos estudios será mucho más amplia (Kerr et al., 2016).

El papel de los marcadores tumorales séricos (STM) en el tratamiento moderno del EGFR y las mutaciones de ALK en el CP sigue estando mal descrito. Existen varios estudios publicados que estudian dichos marcadores, algunos de ellos concluyen que los STM están asociados con el estado de EGFR mutante y podrían integrarse con otros factores clínicos para mejorar la capacidad de distinguir el estado de mutación de EGFR entre los pacientes con NSCLC (Sufei et al., 2020).

## 1.7 CPNM en pacientes jóvenes

El CP es más frecuente en adultos mayores de 65 años, solo del 5- 10% son menores de 50 años, representando un subconjunto distinto de pacientes con esta enfermedad. Los estudios publicados en pacientes jóvenes se refieren a pacientes entre 40 y 50 años. El ADC es el tipo más frecuente en mujeres jóvenes. La sintomatología más frecuente de presentación es la tos y el dolor torácico por invasión mediastinal, pleural y de la pared torácica (Debernardi et al., 2015).

Los pacientes jóvenes se presentan con estadios avanzados y tienen peor pronóstico, el hábito tabáquico se encuentra en el 40 a 50 % de los pacientes jóvenes con CP y están involucrados factores genéticos en el comienzo temprano de la enfermedad (Sacher et al., 2016).

Estudios retrospectivos de los países de la Cuenca del Pacífico han informado que los pacientes no fumadores con CP se presentan a una edad más temprana que los fumadores. Además, estos pacientes tienen factores de riesgo únicos para el CP, como la exposición a humos de cocina y polimorfismos de genes involucrados en el metabolismo de xenobióticos (Janakiraman et al., 2010).

Algunos estudios recientes sugieren que el CPCNP en los jóvenes se caracteriza por una mayor frecuencia de raza afroamericana, asiática o isleña en los países de la Cuenca del Pacífico, como así también género femenino en la población de mayor edad con CPCNP. Esto sugiere que los pacientes que desarrollan CPCNP a una edad temprana podrían haber heredado factores de riesgo que, en combinación con el tabaquismo, aumentan el riesgo de CPCNP. Estos pacientes podrían ser más “sensibles” a los efectos cancerígenos del humo del tabaco (Janakiraman et al., 2010).

La mayoría de los pacientes son sintomáticos, la tos es el síntoma más frecuente y el dolor torácico tiene mayor incidencia en los pacientes jóvenes que en pacientes mayores. El dolor se correlaciona con alta incidencia de invasión mediastinal, pleural o de la pared de tórax y con un estadio avanzado de la enfermedad (Bratova et al., 2022).

## **CAPITULO II: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **2.1 DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo inicialmente y posteriormente comparativo.

Se incluyeron pacientes con CPCNP diagnosticados en el Hospital Escuela “José Francisco de San Martín” de Corrientes capital desde el año 2018 al 2020. Los mismos debían ser mayores de 18 años, de ambos sexos, admitidos para iniciar el tratamiento en el Servicio de Oncología, Clínica Médica y Cirugía de dicho hospital. Aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) o con antecedentes de tumor sincrónico o metacrónico fueron excluidos.

Se analizaron los datos de las HC; donde se incluyen datos filiatorios, motivo de consulta, antecedentes de la historia actual, hábitos tóxicos y antecedentes de cáncer personal o familiar, además de los resultados de anatomía patológica, estudios por imágenes, y mutaciones de la pieza histológica. Estas últimas fueron realizadas utilizando los kits disponibles en el servicio de oncología para mutaciones EGFR ALK en los casos que fueron necesarios. En aquellos pacientes que no se realizó kit se utilizó IHQ para determinar ambas mutaciones.

Se operacionalizaron todas las variables que fueron descriptas anteriormente.

### **2.2 TÉCNICAS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCESAMIENTO DE LOS DATOS**

Las diferentes variables fueron registradas en una hoja Excel. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CPCNP. Los mismos fueron reclutados consultando la base de datos de HC de los servicios de clínica médica, neumología, cirugía de tórax y oncología del Hospital Escuela “José Francisco de San Martín”. Se realizó el diseño de una base de datos, estableciendo un protocolo de recogida de variables que comprendían: edad, sexo, antecedentes de hábito tabáquico, antecedentes familiares o genéticos de cáncer, signos y síntomas que motivaron a la consulta y tiempo de evolución de los mismos, estado funcional al momento del diagnóstico, estadificación según 8ª edición de la clasificación TNM de la International Association for Study of Lung Cancer (IASLC); tipo histológico según clasificación de la OMS y la presencia de mutaciones genéticas en tejidos (genes

EGFR y ALK); línea terapéutica (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y sobrevida a corto plazo según lo constatado por historias clínica o mediante llamada telefónica al domicilio.

Para el análisis de datos se dividió a los pacientes en dos grupos según la edad GRUPO 1: igual o < 50 años y GRUPO 2: > 50 años.

### **2.2.1 Técnica de Análisis:**

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, utilizando Muestreo probabilístico.

Las Variables analizadas fueron: Cuantitativas continuas: edad, sobrevida; Cuantitativas discretas: paquetes/año; Cualitativas nominales: sexo, hábito tabáquico, antecedentes familiares de cáncer, histología, mutaciones de los genes EGFR-ALK; Cualitativas ordinales: calidad de vida, estadios.

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables cualitativas se expresaron como cifras relativas (proporciones) y error estándar.

De acuerdo al evento y la variable relacionada se utilizaron variables cualitativas Test no paramétrico: Chi cuadrado u otros. Por otro lado, para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Student o ANOVA. La sobrevida se estimó por el método de Kaplan Mier y log Rank test.

### **2.2.2 Facilidades disponibles (personal, equipo, lugares de trabajo):**

El trabajo de investigación se llevó a cabo un Hospital Público que cuenta con diversos servicios (Clínica Médica, Neumonología, Cirugía, Oncología, Anatomía patológica, Diagnósticos por imágenes) que en la práctica diaria trabajan bajo un enfoque multidisciplinario para en abordaje de pacientes con CP.

Las Historias clínicas no digitalizadas presentes en el hospital público de referencia Hospital Escuela “José Francisco de San Martín”. En las mismas se detalla manuscrito de los médicos de los diferentes servicios que asisten al paciente. Además, los protocolos quirúrgicos y otras intervenciones, quimioterapia, informes de laboratorios, anatomía patológica, estudio por imágenes, resultados de mutaciones etc.

Para la operacionalización de las variables se utilizó hoja de cálculo de Excel.

Para la redacción de la tesis se utilizó el software Microsoft Word siguiendo los reglamentos establecidos por la facultad de medicina de la UNNE para la presentación de la misma

### 2.3 Validez y confiabilidad de los instrumentos

La validez interna de nuestro trabajo en términos generales fue aceptable, existiendo algunos factores que pudieron haber afectado la misma.

Dentro de los factores, quizá la “pérdida de sujetos” no relacionado al fallecimiento en este caso, repercutió en el número de pacientes finales en ambos grupos. Estas pérdidas se debieron, en parte, a una negativa al tratamiento, seguimiento en otro centro de atención, etc. A pesar de esto, a los pacientes incluidos en los grupos de análisis fue posible estudiar todas las variables. En lo que respecta a la disponibilidad de recursos, en un momento determinado, este se vio influenciado en el caso de la búsqueda de mutaciones EGFR y ALK en pacientes que habían fallecidos durante la fase de diagnóstico lo que llevo a la utilización de otro método de no referencia como es la IHQ.

En relación a La validez externa los resultados, estos pueden ser extrapolados a diferentes grupos de poblaciones dentro de la región, en instituciones similares y que cuenten con los mismos recursos como ser otros hospitales y laboratorios de alta complejidad de provincias vecinas.

Los factores que pudieron haber afectado la validez externa son, por ejemplo, dentro de la selección de pacientes, haber excluido a sujetos con antecedentes de tumores sincrónicos, donde la morbimortalidad en este caso podría ser diferente, como así también los factores de riesgo. Además, tener presente que algunas características epidemiológicas y clínicas que surgen de la anamnesis del enfermo pueden no ser reales, ocultadas, negadas o desconocidas por el mismo.

Con respecto a la validez y confiabilidad de los instrumentos utilizados para la recolección de datos. Las HC confeccionadas, fueron revisadas por dos servicios diferentes y de manera independiente (Neumonología y Oncología) para evitar errores y/o confusiones. Los resultados de los estudios efectuados se dan en un marco de residencia donde todas las prácticas e informes son supervisados por dos o más miembros de los servicios.

## **CAPITULO III: RESULTADOS y ANALISIS de los RESULTADOS**

El capítulo III presenta el análisis de las variables incluidas en el estudio: edad, tabaquismo, sobrevida, tiempo de duración de los síntomas y estadificación inicial; también se incluye la caracterización de los pacientes según el tipo histológico y las mutaciones según el tipo de CPCNP. Se describen los tratamientos recibidos. El análisis permitió describir las características de la muestra y analizar su representatividad.

### **3.2 RESULTADOS**

De un total inicial de 53 pacientes, se analizaron 27 pacientes con diagnóstico de CPCNP durante un periodo de dos años de seguimiento. Los mismos se dividieron en dos grupos para analizar las variables descriptas:

- **Grupo 1:** pacientes menores de 50 años (edad promedio de 41 años)
- **Grupo 2:** pacientes mayores de 50 años (edad promedio de 62 años)

#### **3.1.1 Características epidemiológicas**

Se analizaron las características epidemiológicas en ambos grupos, dentro de las cuales se encontraba el sexo, antecedentes de tabaquismo, antecedentes personales o familiares de cáncer de pulmón u otros cánceres. (Tabla 1)

##### **3.1.1.1 Sexo o Genero**

Con respecto al sexo hubo un predominio del sexo masculino en el grupo de mayores de 50 años (grupo 2), 14 (66,7%), mientras que en el grupo de pacientes jóvenes no hubo sexo predominante. (Tabla 1)

### 3.1.1.2 Antecedentes tabáquicos

En relación a los factores de riesgo, el tabaquismo activo o antecedente de tabaquismo (ex tabaquista) estuvo presente en prácticamente todos los pacientes mayores de 50 años con CPNM, tabaquista activo 14 (66.7%), ex tabaquista 6 (28,6%), no tabaquista 1 (4,76%). Con lo que respecta al grupo menores de 50 años, el tabaquismo activo se halló en la mitad de los pacientes, no encontrándose antecedentes de tabaquismo en el otro 50%. (Tabla 1)

### 3.1.1.3 Antecedentes de cáncer personal o familiar

El antecedente de cáncer estuvo ausente en 15 (75%) de los pacientes mayores de 50 años, 2 (10%) presentaron antecedentes de cáncer familiar y 3 (15%) antecedentes personales. Por otro lado, en el grupo más joven, el antecedente de cáncer familiar se encontró en 3 (50%) pacientes. (Tabla 1). Si bien no se detallaron los tipos de cáncer personales o familiares, en el grupo 2 (mayores de 50 años) refirieron carcinoma de células pequeñas (1), adenocarcinoma de pulmón (1) y carcinoma urotelial (1). En el grupo 1 (menores de 50 años), los cánceres familiares referidos fueron de pulmón en 2 pacientes y linfoma en uno de ellos. (Tabla 5)

**Tabla 5.-** Característica epidemiológicas de los pacientes según grupo etario

	<50 (N=6)	≥50 (N=21)	P-value	Total (N=27)
<b>SEXO n (%)</b>				
F	3 (50.0%)	7 (33.3%)	0.638	10 (37.0%)
M	3 (50.0%)	14 (66.7%)		17 (63.0%)
<b>Tabaquismo n (%)</b>				
Activo	3 (50.0%)	14 (66.7%)	0.0317	17 (63.0%)
No tabaquista	3 (50.0%)	1 (4.76%)		4 (14.8%)
Ex tabaquista	0 (0%)	6 (28.6%)		6 (22.2%)
<b>Antecedente de Cáncer n (%)</b>				
No	3 (50.0%)	15 (75.0%)		18 (69.2%)
Familiar	3 (50.0%)	2 (10.0%)	0.09	5 (19.2%)
Personal	0 (0%)	3 (15.0%)		3 (11.5%)
Desconoce	0 (0%)	1 (4.8%)		1 (3.7%)

### 3.1.2 Características clínicas

El análisis de las características clínicas de los pacientes: síntomas y tiempo de evolución de los mismos al momento de la consulta también fueron analizados en ambos grupos (**Tabla 2**).

#### 3.1.2.1 Sintomatología

Los pacientes fueron sintomáticos en su mayoría en ambos grupos, con predominio de un síntoma particular que motivo a la consulta y que se describe a continuación. Grupo 1: 2 pacientes (33.3%) y grupo 2: 10 pacientes (47%). Solo en el grupo 2 se encontraron pacientes asintomáticos 3 (14.3%) de los pacientes (**Tabla 6**).

Dentro de los síntomas más frecuentes la disnea fue la referida en ambos grupos etarios, 4 pacientes del grupo 1 (66,7%) y 8 pacientes del grupo 2 (38.1%). Los síntomas más frecuentes seguidos de la disnea fueron la tos y el dolor. En lo que se refiere a otros síntomas se encontraron, por ejemplo, trastorno del sensorio, fiebre y disforia, entre otros (**Tabla 6**).

#### 3.1.2.2 Tiempo de evolución de los síntomas

El tiempo de evolución de los síntomas fue en promedio 75 días para el grupo de menores de 50 años y 60 días para el grupo de mayores de 50 años. (**Tabla 2**)

**Tabla 6.-** Característica clínicas de los pacientes según grupo etario.

<b>Motivo de consulta n (%)</b>				
1 síntoma	2 (33.3%)	10 (47.6%)	0.0992	12 (44.4%)
2 síntomas	2 (33.3%)	8 (38.1%)		10 (37.0%)
3 síntomas	2 (33.3%)	0 (0%)		2 (7.41%)
Asintomático	0 (0%)	3 (14.3%)		3 (11.1%)
<b>Síntoma</b>				
<b>Dolor n (%)</b>	1 (16.7%)	5 (23.8%)	1.000	6 (22.2%)
<b>Tos n (%)</b>	3 (50.0%)	5 (23.8%)	0.319	8 (29.6%)
<b>Disnea n (%)</b>	4 (66.7%)	8 (38.1%)	0.357	12 (44.4%)
<b>Otros</b>	0 (0%)	3 (14.3%)	1.000	3 (11.1%)
<b>Tiempo de evolución de los síntomas (Días)</b>				
Mediana [Q1, Q3]	75.0 [37.5, 90.0]	60.0 [30.0, 90.0]	0.367	60.0 [30.0, 90.0]



### 3.1.3 Estadíos

Los estadíos según TNM 8° edición fueron analizados en ambos grupos etarios. (Tabla 3)

En ambos grupos predominaron los estadíos avanzados IV y IIIB. En el grupo de pacientes menores de 50 años, 3 pacientes (50%) se encontraban en estadio IIIB y 3 pacientes (50%) se encontraban en estadio IV. Con lo que respecta al grupo de mayores de 50 años; 14 pacientes (66.7%) se encontraban en estadio IV, seguidos de estadíos IIIB, IIIA, IB, IA, 3 pacientes (14.3%), 2 pacientes (9.52%), 1 paciente (4.76%) y 1 paciente (4.76%); respectivamente. (Tabla 7)

**Tabla 7.-** Estadíos según TNM 8° edición de los pacientes al momento del diagnóstico según grupo etario.

ESTADIO	n (%)			
IIIB	3 (50.0%)	3 (14.3%)	0.492	6 (22.2%)
IV	3 (50.0%)	14 (66.7%)		17 (63.0%)
IA	0 (0%)	1 (4.76%)		1 (3.70%)
IB	0 (0%)	1 (4.76%)		1 (3.70%)
IIIA	0 (0%)	2 (9.52%)		2 (7.41%)

### 3.1.4 Estudios moleculares

Se determinaron el tipo histológico y la presencia de mutaciones de ALK y EGFR en ambas poblaciones. (Tabla 4)

El ADC fue el tipo histológico predominante en ambos grupos, en el grupo de pacientes más jóvenes, 6 pacientes presentaron ADC (100%), mientras que en el grupo de mayores de 50 años 15 pacientes (71.4%) fueron ADC y 6 pacientes (28.6%) fueron escamosos.

Las mutaciones EGFR y ALK se pudieron analizar solo en 5 de los 6 pacientes del grupo 1. La presencia de mutación EGFR estuvo presente en 4 (80%) de los pacientes de este grupo y ALK en 1 paciente (20 %). Con lo que respecta al grupo 2, solo se encontró la presencia de la mutación EGFR en un paciente (4.76%). (Tabla 4)

**Tabla 8.-** Tipo histológico y presencia de mutaciones moleculares según grupo etario.

	<50 (N=6)	≥50 (N=21)	P-value	Total (N=27)
<b>TIPO HISTOLOGICO n (%)</b>				
Adenocarcinoma	6 (100%)	15 (71.4%)	0.284	21 (77.8%)
Escamoso	0 (0%)	6 (28.6%)		6 (22.2%)
<b>Mutaciones moleculares</b>				
<b>ALK n (%)</b>				
No	4 (80.0%)	14 (66.7%)	0.192	25 (96.2%)
Si	1 (20.0%)	0 (0%)		1 (3.85%)
No se realizo	1 (16.7%)	7 (36.8%)		1 (3.7%)
<b>EGFR n (%)</b>				
No	1 (20.0%)	13 (61.9%)	0.00161	21 (80.8%)
Si	4 (80.0%)	1 (4.76%)		5 (19.2%)
No se realizo	1 (16.7%)	7 (36.8%)		1 (3.7%)

## 1.2 Sobrevida

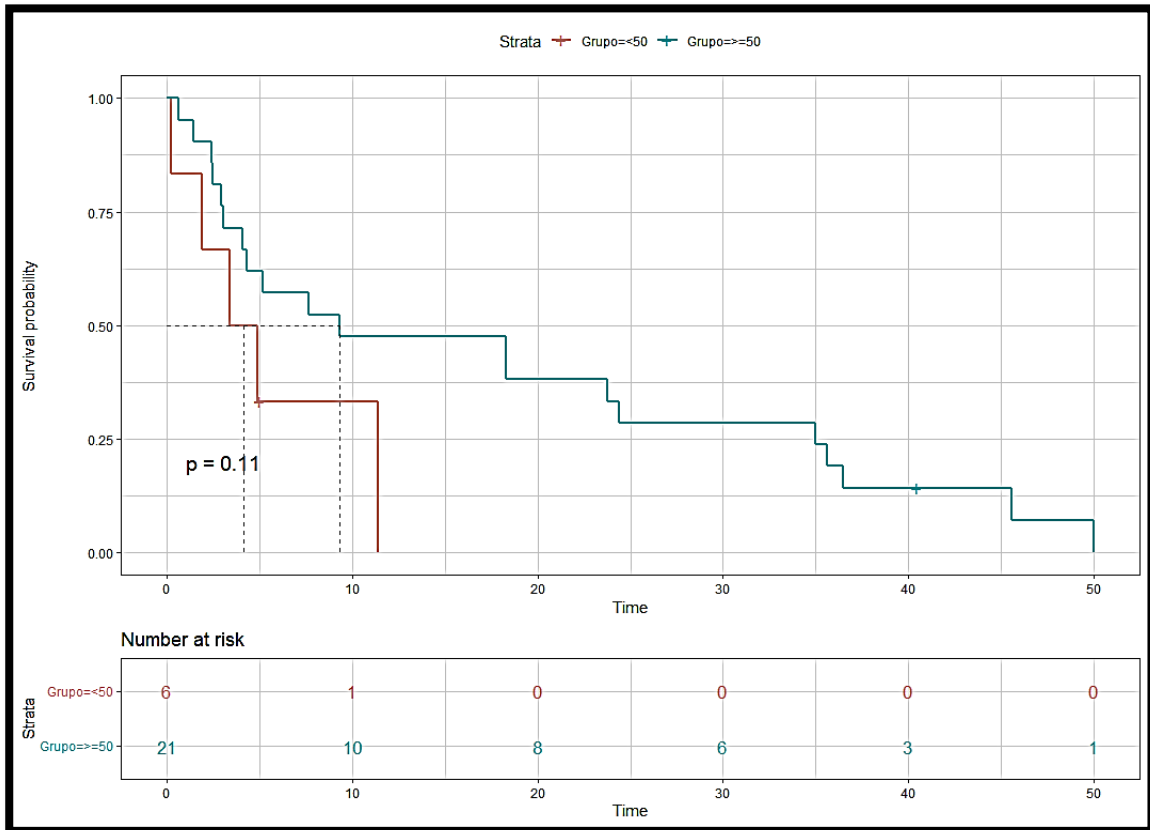
Finalmente se evaluó la sobrevida de los pacientes de ambos grupos a los 12 y 18 meses (**Figura 1**). El seguimiento se pudo realizar en el total de los pacientes en el período transcurrido desde el día de la consulta hasta los 18 meses, teniendo en cuenta el óbito como desenlace final, expresado en meses.

La mediana de supervivencia para el grupo I fue de 4.12 meses mientras que para el grupo 2 fue de 9.30 meses (**Tabla 8**).

Como era de esperarse, en ambos grupos un alto porcentaje pacientes fallecieron dentro de los 18 meses de seguimiento; 5 de 6 pacientes (95.2%) en el grupo 1 y 20 de 21 pacientes (95.2%) en el grupo 2. En la curva de Kaplan-Meier se observa que en el grupo 1, la sobrevida a los 12 meses fue de 1 solo paciente de los 6, mientras que en el grupo 2 fueron 10 pacientes de 21 (**Figura 7**).

El 50% de los pacientes menores de 50 años fallecieron a los 4 meses o antes, mientras que el 50% de los pacientes mayores de 50 años fallecieron a los 9 meses o antes (**Tabla 9**).

**Figura 7-** Curva de Kaplan-Meier según grupo etario



**Tabla 9.** Mediana de supervida en ambos grupos.

Grupo	Pacientes	Óbitos	Mediana
<50 años	6	5	4.12
≥50 años	21	20	9.30

### 3.2 ANÁLISIS:

Se analizaron los datos obtenidos acerca de las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares del CPCNP en dos poblaciones etarias diferentes de un hospital público de referencia de noreste argentino.

El número de pacientes total corresponde a aquellos pacientes en los que se logró un seguimiento a los 12 y 18 meses completos. Algunos casos fueron eliminados durante el estudio probablemente por varios factores como ser la negativa al tratamiento o el cambio de lugar de atención, entre otros. No fue posible establecer la causa por no contar con los registros correspondientes.

En consecuencia, finalmente se lograron analizar los datos de un total de 27 pacientes y dividirlos en dos grupos etarios para el informe comparativo; grupo 1: menores de 50 años y grupo 2: mayores de 50 años.

Se estudiaron 6 pacientes dentro el grupo 1 y 21 pacientes dentro el grupo 2. Cabe aclarar, que la cantidad de pacientes en ambos grupos no es la misma debido a que los pacientes jóvenes, menores de 40 años, representan solo un 10 % del total de pacientes con CPCNP. Por dicho motivo, y teniendo en cuenta la expectativa de vida más prolongada actualmente, se decidió aumentar el rango de edad del grupo 1, inicialmente establecido en menores de 40 años, a pacientes menores de 50 años.

Posteriormente se analizaron los datos de las distintas variables analizadas según los objetivos específicos establecidos, comparando ambos grupos. Si bien la p no fue significativa por la heterogeneidad de ambos grupos en lo que respecta a números de pacientes, se pudieron analizar las variables por separado, las cuales tuvieron una coincidencia con los datos revisados en la bibliografía internacional sobre diferencias en los pacientes más jóvenes con CPCNP, cuando se lo compara con un grupo de mayor edad.

Teniendo en cuenta el primer objetivo de contrastar la frecuencia de presentación del CPCNP según sexo, hábito tabáquico, antecedentes familiares y personales de cáncer en dos poblaciones etarias diferentes podemos observar que:

- **Sexo o género:**

Con respecto al sexo hubo un predominio del sexo masculino en el grupo de mayores de 50 años (grupo 2), 14 pacientes (66,7%) de sexo masculino. Esto coincide con la epidemiología de CP a nivel mundial; presentándose con mayor frecuencia en sexo masculino. Esto podría estar vinculado principalmente al tabaquismo donde también existe un predominio en dicho sexo. En lo que respecta al

grupo 1, no hubo diferencias entre ambos sexos, probablemente debido a que los factores de riesgo que se plantean son diferentes, y donde el tabaquismo no es el principal factor (Tabla 1).

- **Tabaquismo:**

En relación al hábito tabáquico, se evidenció que fue el principal factor de riesgo detectado en la mayoría de los pacientes del grupo 2, con 20 pacientes (95,2 %) expuestos en algún momento de su vida al tabaquismo (activo y ex tabaquista). En el grupo 1 se encontró que solo el 50 % de los pacientes tuvieron hábitos de tabaquismo activo. En este caso algunas variables como tabaquismo pasivo, exposiciones laborales o ambientales podrían haberse evaluado como posibles factores de riesgo. De igual modo, en aquellos pacientes que nunca fumaron, el antecedente de cáncer de pulmón en la familia sugiere un factor heredo familiar para el desarrollo del mismo en este grupo de pacientes. Interesantemente, también se registró un paciente con ambos factores de riesgo en este grupo etario (Grupo 1).

- **Antecedentes de cáncer familiar o personal**

El antecedente de cáncer estuvo ausente en 15 (75%) de los pacientes mayores de 50 años, 2 pacientes (10%) presentaron antecedentes de cáncer familiar y 3 pacientes (15%) antecedentes de cáncer personal. Por otro lado, en el grupo más joven, el antecedente de cáncer familiar se encontró en 3 (50%) de los pacientes (**Tabla 1**). Si bien no se detallaron los tipos de cáncer personales, en el grupo 2 (mayores de 50 años) refirieron diagnóstico previo de carcinoma de células pequeñas (un paciente), adenocarcinoma de pulmón (1 paciente) y carcinoma urotelial (1 paciente). En el grupo 1 (menores de 50 años), los cánceres familiares referidos fueron de pulmón en 2 pacientes y linfoma en uno de ellos. Si bien la diferencia no es significativa, es interesante remarcar la presencia de antecedentes de cáncer de pulmón en la familia de pacientes jóvenes. Esto sugiere una susceptibilidad genética, sobre todo en pacientes jóvenes con antecedente de cáncer de pulmón en algún miembro de la familiar.

Continuando con el objetivo de discriminar la clínica de presentación y tiempo de evolución al momento del diagnóstico del CPCNP en ambas poblaciones, podemos observar que los pacientes fueron sintomáticos en su mayoría en ambos grupos, con predominio de un síntoma que motivo a la consulta. Grupo 1: 2 pacientes (33.3%) y grupo 2: 10 pacientes (47%) y solo en el grupo 2 se encontraron asintomáticos 3 (14.3%) de los pacientes. Esto último se debe probablemente a varios factores: por un lado, habitualmente el paciente joven no consulta para controles de rutina, aunque tenga factores de riesgo como el tabaquismo o antecedente de cáncer en la familia, quizá por desconocimiento del tema. Otro factor podría ser que los pacientes jóvenes no están contemplados por el sistema de salud ni por los médicos para ser sometidos a estudios por imágenes de rutina cuando presentan dichos factores de riesgo.

Dentro de los síntomas más frecuentes la disnea fue la referida en ambos grupos etarios 4 (66,7%) grupo 1 y 8 (38.1%) grupo 2, seguido de la tos y el dolor. En lo que se refiere a otros síntomas se encontraba por ejemplo trastorno del sensorio, fiebre, disforia entre otros. La disnea es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los diferentes ámbitos de atención. Requiere de una buena anamnesis e historia clínica para descartar otras causas, ya que es inespecífico y subjetivo. A pesar de esto, tanto en personas jóvenes como en adultos mayores, es un síntoma que lleva a la consulta, quizá no sea el síntoma inicial y precoz para detectar la enfermedad, sino por lo contrario, síntoma tardío, asociándose esto con una consulta tardía en muchas ocasiones y en estadio avanzado. No se encontraba dentro de los objetivos comparar el sitio de tumor primario de pulmón, pero se analizó en ambos grupos, donde la presentación como masa (tumor más de 3 cm) localizado en LSD fue lo más frecuente. esto es un dato importante para la sospecha diagnóstica al momento de la consulta.

El tiempo de evolución de los síntomas fue en promedio 75 días para el grupo de menores de 50 años y 60 días para el grupo de mayores de 50 años. El tiempo más prolongado observado en el grupo de pacientes más jóvenes puede deberse a la minimización de los síntomas por parte de los menores de 50 años, o tolerancia a determinados síntomas, no consultando precozmente. También podemos inferir que se debe a que los adultos jóvenes consultan tardíamente, o no existe una sospecha por parte del profesional de la salud, lo que enlentece el diagnóstico.

Con respecto al objetivo de diferenciar los estadios según TNM de CPCNP al momento del diagnóstico en ambos grupos poblacionales, predominaron los estadios avanzados IV y IIIB. En el grupo de pacientes menores de 50 años, 3 (50%) se encontraba en estadio IIIB y 3 (50%) en estadio IV. Con lo que respecta al grupo de mayores de 50 años 14 (66.7%) se encontraba en estadio IV, seguido de estadio IIIB, IIIA, IB, IA, 3 (14.3%), 2 (9.52%), 1 (4.76%), 1(4.76%) respectivamente. Lo interesante a destacar es la presencia de estadios avanzados al momento de diagnóstico en ambos grupos. Los factores que determinan probablemente son la falta de concientización sobre factores de riesgo, consulta tardía y ausencia de estrategias para detección precoz y screening de cáncer de pulmón en la población de riesgo.

El objetivo de distinguir las estirpes histológicas y presencia de mutaciones en ambas poblaciones, el adenocarcinoma fue el tipo histológico predominante en ambos grupos, seguido de carcinoma escamosos en la población mayor de 50 años. Si bien el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en el cáncer de pulmón, la ausencia de carcinoma escamoso en el grupo de pacientes menores de 50 años, podría corresponder a la no asociación con el tabaquismo en este grupo etario. Teniendo en cuenta que el carcinoma escamoso es más común en pacientes con antecedente de consumo de tabaco.

Las mutaciones EGFR y ALK se determinaron en las dos poblaciones estudiadas, solo en pacientes en estadio metastásico. En el grupo I se detectó la mutación de EGFR en el 80% de los casos mientras que en el segundo grupo solo en un paciente. Es de interés aclarar en 3 pacientes del grupo 1 la técnica utilizada para detectar la mutación de EGFR fueron de IHQ, la cual no es el gold estándar. La misma fue realizada de dicha manera debido a que los pacientes fallecieron durante las pruebas diagnósticas, no contándose con la posibilidad de enviar los tejidos con los métodos presentes en el servicio de oncología previo al inicio de tratamiento. Esto no nos permite una correcta interpretación de los resultados. Por último, Si bien no se incluye dentro de los objetivos específicos, las características clínicas de los pacientes con EGFR mutado fueron predominantemente sexo femenino, y no tabaquista.

Con lo que respecta al grupo 2, se encontró la presencia de la mutación EGFR en un solo paciente. Solo 14 (66,9%) tenían tumor metastásico para la indicación de detección de dicha mutación, La ausencia de esta en el grupo de pacientes mayores de 50 años, podría estar vinculada por un lado al número de pacientes. No obstante, si analizamos las características de los pacientes donde se investigó esta mutación, en su mayoría eran tabaquistas, pudiendo inferir que podría no estar relacionada al hábito tabáquico.

En la actualidad las indicaciones para la determinación de las alteraciones moleculares se han modificado, con tendencia a determinarlas en estadios más tempranos, lo que podría aumentar el número de pacientes con dicha alteración, pudiéndose caracterizar mejor a los enfermos.

Finalmente, el último objetivo fue confrontar la sobrevida de los pacientes a los 12 y 18 meses del diagnóstico en ambos grupos etarios, donde El 50% de los pacientes <50 años fallecen a los 4 meses o antes mientras que el 50% de los pacientes con 50 años o más fallecen a los 9 meses o antes. Esto podría deberse a diferentes causas, por un lado, que existen pocos pacientes en el grupo 1, o que los enfermos más jóvenes presentaban mayor compromiso de estado clínico al momento de la consulta. Esta última hipótesis podríamos asociarla a lo nombrado anteriormente, donde se observó un tiempo de evolución de los síntomas más prolongado en este grupo de pacientes. Si se analiza con más detalle la base de datos, la mitad de los pacientes menores de 50 años fallecieron durante el diagnóstico de la enfermedad, no pudiéndose realizar ningún tratamiento.

Independientemente de esto, la sobrevida a los 18 meses fue pobre en ambos grupos, con un solo sobreviviente de cada grupo.

El 50% de los pacientes <50 años fallecen a los 4 meses o antes mientras que el 50% de los pacientes con 50 años o más fallecen a los 9 meses o antes. Los menores de 50 años tienen menor sobrevida que los mayores de esta edad, esto puede deberse a que hay pocos pacientes en el primer grupo o que al momento de la consulta presentaban una enfermedad más avanzada. Esta última hipótesis puede deberse a diferentes causas, una podría deberse a la consulta más tardía por parte de los enfermos,

la no sospecha de cáncer de pulmón en pacientes jóvenes por parte del profesional lo que retrasa el diagnóstico o por mayor agresividad de la enfermedad en este grupo etario.

### 3.4 DISCUSIÓN

Existen pocos trabajos de publicación internacional acerca de las características del CP en pacientes jóvenes comparados con grupos de mayor edad. Los puntos de corte para definir a la población joven varían según los diferentes estudios, no encontrándose una definición exacta.

El estudio más reciente, octubre de 2022, analiza datos de pacientes jóvenes diagnosticados y tratados por CPCNP entre 2011 y 2019 de cinco centros de Neumonología de Chequia, y tenía por objetivo analizar las características demográficas y tumorales, el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con CP menores de 40 años (U40) en comparación con los subgrupos de mayor edad (41–70 y >70 años). Lograron identificar 66 pacientes <40 años, 61 con CPCNP, 50,8% hombres, edad media 34,6 años, 54,1% no fumadores, buen estado funcional diario y 82% en estadio IV. Los ADC dominaron el estudio, la positividad del EGFR fue menos común en el grupo <40 que en los grupos de mayor edad, contrario a las mutaciones de ALK, que se presentó de manera inversa. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3,7 meses (frente a 4,9 y 6,2 meses;  $p = 0,006$ ) y la supervivencia global alcanzó los 11,7 meses (frente a 22,3 y 27,3 meses;  $p < 0,001$ ). Los pacientes jóvenes en estadio IV y los que nunca habían fumado tenían una supervivencia más corta que los pacientes mayores. Como conclusión en este estudio los pacientes menores de 40 años tuvieron un pronóstico significativamente peor que los pacientes mayores (Bratova et al., 2022). Si comparamos con los resultados del grupo de pacientes jóvenes del presente trabajo, este posee similares características a pesar del punto de corte en la edad más alto (50 años), donde el 50% eran hombres, el tabaquismo estaba presente en la mitad de los enfermos, en su mayoría se encontraban en estadio IV al momento del diagnóstico y el tipo histológico predominante fue el ADC. Con respecto a las mutaciones, difiere de nuestros resultados, probablemente por los métodos que utilizamos para la detección de la mutación y por incluir pacientes hasta los 50 años. Por último, con lo que respecta a la supervivencia, fue muy similar al presente estudio y cercana a los 4 meses.

Otro trabajo publicado en junio del 2022, donde se revisaron retrospectivamente historias clínicas de pacientes jóvenes entre 18 y 40 años con CPCNP en el Markey Cancer Center, (el único centro de cáncer designado por el Instituto Nacional del Cáncer de Kentucky USA), entre el 2012 y 2018 un total de 35 pacientes. Los datos recopilados incluyeron información demográfica del paciente, topografía del tumor, estadio clínico, tipo de célula, información/fechas de tratamiento, metástasis y datos de supervivencia. Los resultados arrojados fueron que en la mayoría de los pacientes (22; 62,86%)



se presentaron en un estadio avanzado de la enfermedad (estadio III o IV). Una gran mayoría fueron mujeres (24; 68,57%), y fumadores. El tipo histológico más frecuente fue el ADC (14; 40,00%). La tasa de supervivencia a 5 años fue del 47 % (error estándar del 9 %). (Jones et al., 2022). Dichos resultados comparados con nuestro grupo de pacientes fueron similares en cuanto a la presentación en estadios avanzados y el predominio del ADC como tipo histológico. Difiere en cuanto al sexo donde predominó en casi un 70% en mujeres y la supervivencia a los 5 años del 47% a pesar de no haber tenido una mayoría de pacientes en estadios tempranos.

Con respecto al pronóstico y supervivencia, un estudio publicado en el año 2016 donde se consultó una base de datos nacional de cáncer para los casos de CPCNP de 2003 a 2009. Se definió a los pacientes más jóvenes como a aquellos de 20 a 46 años. Los pacientes mayores se definieron como aquellos de 47 a 89 años. Se incluyeron a 173.856 pacientes; 5657 tenían de 20 a 46 años de edad. Los pacientes más jóvenes fueron tratados de manera diferente y recibieron una terapia más agresiva en cada etapa. Las diferencias absolutas en la supervivencia general a los 5 años entre los grupos más jóvenes y mayores fueron del 25 % para los estadios I y II, pero solo del 9 % y el 2 % para los estadios III y IV, respectivamente. Como conclusión del estudio la supervivencia general y relativa en pacientes más jóvenes con CPCNP es mejor que en pacientes mayores, observándose un mayor beneficio en etapas más tempranas (Brian et al., 2016). Si bien la supervivencia analizada es a los 5 años, sigue siendo pobre en estadios avanzados como se presentó en el presente trabajo y en estudios similares publicados por otros grupos de investigación.

## CAPITULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 4.1 CONCLUSIONES:

En base al trabajo realizado en esta tesis y a la revisión bibliográfica que implico su redacción, se puede concluir que el cáncer de pulmón de células no pequeñas es diferente cuando se presenta en pacientes más jóvenes. Esto permitió confirmar la hipótesis planteada en el capítulo I. Las características epidemiológicas sugieren que el tabaquismo persistente es un factor de riesgo importante para el cáncer de pulmón, sobre todo en pacientes mayores, pero la susceptibilidad genética y antecedente de cáncer dentro del grupo familiar está presente en jóvenes que desarrollan este tipo de cáncer.

El objetivo general de diferenciar las características epidemiológicas, clínicas, histológicas y moleculares del cáncer de pulmón de células no pequeñas en las dos poblaciones etarias planteadas en la metodología se cumplió de manera parcial, debido fundamentalmente al inicio y a la persistencia tan prolongada de la pandemia de COVID-19, que impidió el estudio, impactando en el número de pacientes con las características propuestas para la presente tesis a expensas del estudio de otro tipo de pacientes con características extremadamente urgentes en la atención.

En cuanto a los objetivos específicos, se pudo determinar la presentación del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas según el sexo y hábito tabáquico. Se determinó la clínica de presentación y se diferenciaron algunos estadios clínicos al momento del diagnóstico en los grupos etarios estudiados. Las características histológicas encontradas en ambas poblaciones fueron el hallazgo mas importante, ya que se pudo establecer, preliminarmente, la presencia del marcador EGFR mayoritariamente en pacientes de la población etaria menor, aunque sin poder aseverar esto debido a la utilización de técnicas no convencionales o no estandarizadas para el uso de la práctica clínica

Los síntomas son inespecíficos para la sospecha de cáncer de pulmón, pero deberían ser considerados en una primera consulta tanto en jóvenes como adultos para solicitar estudios adicionales que permitan detectarlo de manera temprana. El tiempo de consulta más prolongada en jóvenes puede estar asociado a un umbral, o tolerancia, de los síntomas mayor que en una población adulta; a la falta de sospecha diagnostica y no se debe dejar de lado a la situación muy importante de nuestra región como son los bajos recursos económicos disponibles.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente y las mutaciones podrían ser más habituales en el grupo etario menor, requiriéndose más estudios similares al presente y que incluyan un mayor número de pacientes jóvenes. Además, el avance en el perfeccionamiento de las técnicas para

detección de mutaciones, como las nuevas alteraciones encontradas, permitirían una mayor precisión para analizar esta característica particular de estos pacientes.

Es una neoplasia que, desafortunadamente, sigue teniendo un diagnóstico tardío en cualquier grupo etario. Si bien existen nuevas terapias para los estadios avanzados que han cambiado la supervivencia, la mortalidad y morbilidad en torno al cáncer de pulmón continúa siendo elevada.

Esta tesis constituyó un desafío muy grande en lo que respecta al estudio de pacientes que previamente no eran tenidos en cuenta y, en consecuencia, a la obtención de datos de relevancia para llevar a cabo el trabajo. Es por eso que tiene limitaciones en cuanto a la población de pacientes jóvenes estudiados y a la diferencia entre los grupos, lo que no nos permite tener  $p$  significativas en la comparación de los resultados descriptos en el capítulo III. A pesar de esto, es muy interesante y merece la pena destacar, que es el único estudio que registra las características del cáncer de pulmón en la provincia de Corrientes en dos grupos etarios, otorgándonos información para establecer nuevos protocolos de estudio y manejo en esta población vulnerable. Podemos entonces decir, que es un estudio preliminar, que abre innumerables posibilidades de seguir estudiando las posibles causas, las características y la evolución de los pacientes de edades más jóvenes, que previamente no se tenían en cuenta al momento del diagnóstico.

## **RECOMENDACIONES:**

Debido a que el cáncer de pulmón tiene como principal factor de riesgo al hábito tabáquico, altamente prevenible y reversible, se propone la implementación de medidas de prevención primaria e iniciativas para dejar de fumar en todos los niveles de atención de la salud. No olvidando, además, controles para la protección ocupacional y aire limpio, sobre todo libre de humo de tabaco.

Se debe tener en cuenta la importancia de la concientización acerca del cáncer de pulmón, informando a la población los factores de riesgos y los síntomas para asistir a una consulta precoz, adaptando todo esto a los recursos disponibles en la región.

Los programas para la detección precoz de cáncer de pulmón en el mundo siguen siendo un tema de controversia por la complejidad para su implementación, a pesar de que los estudios demostraron mejoría de supervivencia en aquellos países que implementaron este tipo de estrategias. Generar un programa para la detección precoz en la región, contemplando tanto a los estudios moleculares y al diagnóstico por imágenes podría ser analizado para un futuro, teniendo siempre presente los beneficios para la población, aunque los costos generados a la salud pública no sean menores.

Según los resultados de este estudio, dentro de la población de screening para cáncer de pulmón se podría incluir a pacientes jóvenes, tabaquistas, con antecedentes de otro tipo de cáncer y jóvenes no tabaquistas, pero con antecedente de cáncer de pulmón en la familia.

Por último, el tratamiento para cáncer de pulmón no microcítico ha experimentado avances en los últimos años sobre todo ante la presencia de determinadas mutaciones como la del gen EGFR y a la inmunoterapia, que permiten la posibilidad de un tratamiento personalizado y dirigido a dichos biomarcadores moleculares. Si bien es necesario un estudio con mayor número de pacientes, al conocer la posibilidad de la presencia de estas mutaciones con mayor frecuencia en pacientes jóvenes se debería considerar la posibilidad de incorporar técnicas de inmunohistoquímica y genómicas de las regiones sensibles de mutaciones en aquellos genes diana. Todo esto permitirá disponer de resultados en forma más rápida y efectiva para no prolongar el inicio de un tratamiento dirigido.

## CAPITULO V: BIBLIOGRAFÍA

1. Huang, J., Deng, Y., Tin, M. S., Lok, V., Ngai, C. H., Zhang, L., Lucero-Prisno, D. E., 3rd, Xu, W., Zheng, Z. J., Elcarte, E., Withers, M., & Wong, M. C. S. (2022). Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest*, 161(4), 1101–1111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>
2. Consenso Nacional Inter sociedades de Cancer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) julio 2017.
3. Tan, A. C., & Tan, D. S. W. (2022). Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(6), 611–625. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01626>
4. Liu, Q., Huang, Q., Yu, Z., & Wu, H. (2022). Clinical characteristics of non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations and ALK&ROS1 fusions. *Theclinicalrespiratoryjournal*, 16(3), 216–225. <https://doi.org/10.1111/crj.13472>
5. Jones, S., Mullett, T., Davenport, D., & Saha, S. (2022). Lung Cancer in Young Adults: A Single-Center Experience. *Southern medical journal*, 115(6), 366–370. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001404>.
6. VandenBussche, C. J., Illei, P. B., Lin, M. T., Ettinger, D. S., & Maleki, Z. (2014). Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Human pathology*, 45(12), 2379–2387. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.08.005>
7. Bratova, M., Brat, K., Hurdalkova, K., Barinova, M., Drosslerova, M., Kultán, J., Wanke, M., Koubkova, L., Krejci, J., & Svaton, M. (2022). Lung Cancer Versus "Young Cancer": Is Non-Small Cell Lung Cancer in Young Patients a Different Entity?. *Journal of adolescent and young adult oncology*, 11(5), 451–458. <https://doi.org/10.1089/jayao.2021.0069>
8. Rey, Ana h. - D'angelo, Silvia B. - Rubio, Carlos e. - Zurita, Alfredo g. – cabrera, Doris. (2004). Estudio comparativo de la mortalidad por cáncer de pulmón en las provincias de chaco y corrientes. *Comunicaciones científicas de la universidad nacional del nordeste (UNNE)*
9. Diego Debernardi, Sebastián Ávalos, Facundo Álvarez Padilla, Mario EF Bustos. Lung cancer in young patients: a case report .*Rev. Experienciamedica*. VOLUMEN 33, Nº 1 | 2015

10. Sussini, M. de los M., Sussini, M. antonio, & Cuper, lucia. (2014). taponamiento cardiaco, como manifestación clínica inicial de adenocarcinoma micropapilar de pulmón: a propósito de un caso. Congreso Argentino De Medicina Respiratoria. mar del plata . mar del plata.
11. Sussini, M. de los M., Sussini, M. antonio, Cuper, lucia, & Palma, G. (2015). Características epidemiológicas, clínicas y de estadificación inicial del cáncer de pulmón en hospital universitario de la provincia de Corrientes. Congreso Argentino De Medicina Respiratoria. capital federal. capital federal.
12. Ganti, A. K., Klein, A. B., Cotarla, I., Seal, B., & Chou, E. (2021). Update of Incidence, Prevalence, Survival, and Initial Treatment in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in the US. *JAMA oncology*, 7(12), 1824–1832. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4932>
13. Mithoowani, H., &Febbraro, M. (2022). Non-Small-Cell Lung Cancer in 2022: A Review for General Practitioners in Oncology. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 29(3), 1828–1839. <https://doi.org/10.3390/currenocol29030150>
14. Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M., Beasley, M. B., Chirieac, L. R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D. B., Geisinger, K., Hirsch, F. R., Ishikawa, Y., Kerr, K. M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C. A., Tsao, M. S., Wistuba, I., & WHO Panel (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(9), 1243–1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
15. Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., Dilling, T. J., Dowell, J., Gettinger, S., Gubens, M. A., Hegde, A., Hennon, M., Lackner, R. P., Lanuti, M., Leal, T. A., Lin, J., ... Hughes, M. (2021). NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 19(3), 254–266. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0013>
16. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (SEER) <https://seer.cancer.gov/mortality/>
17. EUROCARE <http://www.eurocare.it/Database/tabid/77/Default.aspx>
18. Warth, A., Muley, T., Kossakowski, C. A., Goepfert, B., Schirmacher, P., Dienemann, H., & Weichert, W. (2015). Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 39(6), 793–801. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000409>

19. Travis, W. D., Brambilla, E., & Geisinger, K. R. (2016). Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type?. *The European respiratory journal*, 47(3), 720–723. <https://doi.org/10.1183/13993003.00035-2016>
20. Wu, Y. L., John, T., Grohe, C., Majem, M., Goldman, J. W., Kim, S. W., Kato, T., Laktionov, K., Vu, H. V., Wang, Z., Lu, S., Lee, K. Y., Akewanlop, C., Yu, C. J., de Marinis, F., Bonanno, L., Domine, M., Shepherd, F. A., Zeng, L., Atasoy, A., ... Tsuboi, M. (2022). Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 17(3), 423–433. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.014>
21. Roy-Chowdhuri, S., Aisner, D. L., Allen, T. C., Beasley, M. B., Boreczuk, A., Cagle, P. T., Capelozzi, V., Dacic, S., da Cunha Santos, G., Hariri, L. P., Kerr, K. M., Lantuejoul, S., Mino-Kenudson, M., Moreira, A., Raparia, K., Rekhtman, N., Sholl, L., Thunnissen, E., Tsao, M. S., Vivero, M. Yatabe, Y. (2016). Biomarker Testing in Lung Carcinoma Cytology Specimens: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(11), 1267–1272. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0091-SA>
22. Ma, H., Yao, W. X., Huang, L., Jin, S. H., Liu, D. H., Liu, Y., Tian, X., Tian, J. H., & Zhou, J. G. (2016). Efficacy of D5F3 IHC for detecting ALK gene rearrangement in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(43), 70128–70142. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11806>
23. Bubendorf, L., Büttner, R., Al-Dayel, F., Dietel, M., Elmberger, G., Kerr, K., López-Ríos, F., Marchetti, A., Öz, B., Pauwels, P., Penault-Llorca, F., Rossi, G., Ryška, A., & Thunnissen, E. (2016). Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 469(5), 489–503. <https://doi.org/10.1007/s00428-016-2000-3>
24. Forde, P. M., Spicer, J., Lu, S., Provencio, M., Mitsudomi, T., Awad, M. M., Felip, E., Broderick, S. R., Brahmer, J. R., Swanson, S. J., Kerr, K., Wang, C., Ciuleanu, T. E., Saylor, G. B., Tanaka, F., Ito, H., Chen, K. N., Liberman, M., Vokes, E. E., Taube, J. M., ... CheckMate 816 Investigators (2022). Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *The New England journal of medicine*, 386(21), 1973–1985. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170>
25. Alarcón Leticia ; Arias, Jorge ; Arce Aranda, Carlos ; Lee, Chong ; Torres, Alfredo ; Yoffe, Ita ; Quiroz, José , Soskin, Ana. Recurrent laryngeal papillomatosis with transformation lung carcinoma *Cir. Parag. Vol. 37; N° 1. 2013*

26. Ten Haaf, K., van Rosmalen, J., & de Koning, H. J. (2015). Lung cancer detectability by test, histology, stage, and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 24(1), 154–161. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0745>
27. Pinsky, P. F., Gierada, D. S., Black, W., Munden, R., Nath, H., Aberle, D., & Kazerooni, E. (2015). Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Annals of internal medicine*, 162(7), 485–491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
28. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). *Cancer Statistics, 2017*. CA: a cancer journal for clinicians, 67(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
29. Detterbeck, F. C., Lewis, S. Z., Diekemper, R., Addrizzo-Harris, D., & Alberts, W. M. (2013). Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), 7S–37S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2377>
30. Faivre-Finn, C., Vicente, D., Kurata, T., Planchard, D., Paz-Ares, L., Vansteenkiste, J. F., Spigel, D. R., Garassino, M. C., Reck, M., Senan, S., Naidoo, J., Rimmner, A., Wu, Y. L., Gray, J. E., Özgüroğlu, M., Lee, K. H., Cho, B. C., Kato, T., de Wit, M., Newton, M., ... Antonia, S. J. (2021). Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC—an Update From the PACIFIC Trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 16(5), 860–867. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.12.015>
31. Hanna, N. H., Robinson, A. G., Temin, S., Baker, S., Jr, Brahmer, J. R., Ellis, P. M., Gaspar, L. E., Haddad, R. Y., Hesketh, P. J., Jain, D., Jaiyesimi, I., Johnson, D. H., Leighl, N. B., Moffitt, P. R., Phillips, T., Riely, G. J., Rosell, R., Schiller, J. H., Schneider, B. J., Singh, N., ... Masters, G. (2021). Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(9), 1040–1091. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03570>
32. Kerk, S. A., Papagiannakopoulos, T., Shah, Y. M., & Lyssiotis, C. A. (2021). Metabolic networks in mutant KRAS-driven tumours: tissue specificities and the microenvironment. *Nature reviews. Cancer*, 21(8), 510–525. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00375-9>
33. Cai, D., Hu, C., Li, L., Deng, S., Yang, J., Han-Zhang, H., & Li, M. (2020). The prevalence and prognostic value of KRAS co-mutation subtypes in Chinese advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer medicine*, 9(1), 84–93. <https://doi.org/10.1002/cam4.2682>



34. Hong, D. S., Fakih, M. G., Strickler, J. H., Desai, J., Durm, G. A., Shapiro, G. I., Falchook, G. S., Price, T. J., Sacher, A., Denlinger, C. S., Bang, Y. J., Dy, G. K., Krauss, J. C., Kuboki, Y., Kuo, J. C., Coveler, A. L., Park, K., Kim, T. W., Barlesi, F., Munster, P. N., ... Li, B. T. (2020). KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *The New England journal of medicine*, 383(13), 1207–1217. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917239>
35. M. Reck, A. Spira, B. Besse, J. Wolf, F. Skoulidis, H. Borghaei, K. Goto, K. Park, F. Griesinger, E. Felip, M. Boyer, C.H. Barrios, G. Goss, H. Yang, C. Obiozor, S.S. Ramalingam. 1416TiP - CodeBreak 200: A phase III multicenter study of sotorasib (AMG 510), a KRAS(G12C) inhibitor, versus docetaxel in patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring KRAS p.G12C mutation. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S754-S840. 10.1016/annonc/annonc283
36. Rizvi, N. A., Mazières, J., Planchard, D., Stinchcombe, T. E., Dy, G. K., Antonia, S. J., Horn, L., Lena, H., Minenza, E., Mennezier, B., Otterson, G. A., Campos, L. T., Gandara, D. R., Levy, B. P., Nair, S. G., Zalcman, G., Wolf, J., Souquet, P. J., Baldini, E., Cappuzzo, F., ... Ramalingam, S. S. (2015). Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet. Oncology*, 16(3), 257–265. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70054-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70054-9)
37. Borghaei, H., Gettinger, S., Vokes, E. E., Chow, L. Q. M., Burgio, M. A., de Castro Carpeno, J., Pluzanski, A., Arrieta, O., Frontera, O. A., Chiari, R., Butts, C., Wójcik-Tomaszewska, J., Coudert, B., Garassino, M. C., Ready, N., Felip, E., García, M. A., Waterhouse, D., Domine, M., Barlesi, F., ... Brahmer, J. (2021). Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(7), 723–733. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01605>
38. Reck, M., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csósz, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Leal, T. A., Riess, J. W., Jensen, E., Zhao, B., Pietanza, M. C., & Brahmer, J. R. (2021). Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(21), 2339–2349. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00174>
39. Sezer, A., Kilickap, S., Gümüş, M., Bondarenko, I., Özgüroğlu, M., Gogishvili, M., Turk, H. M., Cicin, I., Bentsion, D., Gladkov, O., Clingan, P., Sriuranpong, V., Rizvi, N., Gao, B., Li, S., Lee, S., McGuire, K., Chen, C. I., Makharadze, T., Paydas, S., ... Rietschel, P. (2021). Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%:

a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* (London, England), 397(10274), 592–604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)

40. Gadgeel, S., Rodríguez-Abreu, D., Speranza, G., Esteban, E., Felip, E., Dómine, M., Hui, R., Hochmair, M. J., Clingan, P., Powell, S. F., Cheng, S. Y., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Garon, E. B., Novello, S., Rubio-Viqueira, B., Boyer, M., ... Garassino, M. C. (2020). Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(14), 1505–1517. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>

41. Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Cheng, S. Y., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., Rubio-Viqueira, B., ... KEYNOTE-189 Investigators (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*, 378(22), 2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>

42. Reck, M., Ciuleanu, T. E., Cobo, M., Schenker, M., Zurawski, B., Menezes, J., Richardet, E., Bennouna, J., Felip, E., Juan-Vidal, O., Alexandru, A., Sakai, H., Lingua, A., Reyes, F., Souquet, P. J., De Marchi, P., Martin, C., Pérol, M., Scherpereel, A., Lu, S., ... John, T. (2021). First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO open*, 6(5), 100273. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100273>

43. Wang, Y., Zhou, S., Yang, F., Qi, X., Wang, X., Guan, X., Shen, C., Duma, N., Vera Aguilera, J., Chintakuntlawar, A., Price, K. A., Molina, J. R., Pagliaro, L. C., Halfdanarson, T. R., Grothey, A., Markovic, S. N., Nowakowski, G. S., Ansell, S. M., & Wang, M. L. (2019). Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*, 5(7), 1008–1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>

44. Travis, W. D., Brambilla, E., & Geisinger, K. R. (2016). Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type?. *The European respiratory journal*, 47(3), 720–723. <https://doi.org/10.1183/13993003.00035-2016>

45. Warth, A., Muley, T., Kossakowski, C., Stenzinger, A., Schirmacher, P., Dienemann, H., & Weichert, W. (2015). Prognostic impact and clinicopathological correlations of the cribriform pattern in pulmonary adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(4), 638–644. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000490>

46. Keith M. Kerr, Fred R. Hirsch; Programmed Death Ligand-1 Immunohistochemistry: Friend or Foe?. *Arch Pathol Lab Med* 1 April 2016; 140 (4): 326–331. doi: <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0522-SA>
47. Wang, S., Ma, P., Ma, G., Lv, Z., Wu, F., Guo, M., Li, Y., Tan, Q., Song, S., Zhou, E., Geng, W., Duan, Y., Li, Y., & Jin, Y. (2020). Value of serum tumor markers for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in 1089 Chinese non-small-cell lung cancer patients: A retrospective analysis. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 124, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.005>
48. Sacher, A. G., Dahlberg, S. E., Heng, J., Mach, S., Jänne, P. A., & Oxnard, G. R. (2016). Association Between Younger Age and Targetable Genomic Alterations and Prognosis in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA oncology*, 2(3), 313–320. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4482>
49. Subramanian, J., Morgensztern, D., Goodgame, B., Baggstrom, M. Q., Gao, F., Piccirillo, J., & Govindan, R. (2010). Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(1), 23–28. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c41e8d>
50. Arnold, B. N., Thomas, D. C., Rosen, J. E., Salazar, M. C., Blasberg, J. D., Boffa, D. J., Detterbeck, F. C., & Kim, A. W. (2016). Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 11(7), 1121–1131. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.023>
51. Pinsky, P. F., Gierada, D. S., Black, W., Munden, R., Nath, H., Aberle, D., & Kazerooni, E. (2015). Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment. *Annals of internal medicine*, 162(7), 485–491. <https://doi.org/10.7326/M14-2086>
52. Thomas, A., Chen, Y., Yu, T., Jakopovic, M., & Giaccone, G. (2015). Trends and Characteristics of Young Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the United States. *Frontiers in oncology*, 5, 113. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00113>
53. Marx, A., Chan, J. K., Coindre, J. M., Detterbeck, F., Girard, N., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Kurrer, M. O., Marom, E. M., Moreira, A. L., Mukai, K., Orazi, A., & Ströbel, P. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(10), 1383–1395. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000654>

54. Silvestri, G. A., Gonzalez, A. V., Jantz, M. A., Margolis, M. L., Gould, M. K., Tanoue, L. T., Harris, L. J., & Detterbeck, F. C. (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 143(5 Suppl), e211S–e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
55. Vyse, S., Huang, PH Apuntando a las mutaciones de inserción del exón 20 de EGFR en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Sig Transduct Target Ther* 4 , 5 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0038-9>. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0038-9>
56. Skov, B. G., Høgdall, E., Clementsen, P., Krasnik, M., Larsen, K. R., Sørensen, J. B., Skov, T., & Mellemegaard, A. (2015). The prevalence of EGFR mutations in non-small cell lung cancer in an unselected Caucasian population. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 123(2), 108–115. <https://doi.org/10.1111/apm.12328>
57. Liu, R., Liu, J., Li, X., Li, Y., Zhao, Q., Li, Z., Liu, H., & Chen, J. (2014). *Zhongguofei ai za zhi* = Chinese journal of lung cancer, 17(11), 804–811. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2014.11.06>
58. Ricardo González-Cámpora 2012. Consenso Nacional SEAP-SEOM sobre biomarcadores en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Vol. 45. Núm. 1. páginas 1-3. [https://doi:10.1016/j.patol.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.patol.2012.01.001)

## **ANEXOS**

- I. Modelo de Consentimiento Informado
- II. Constancia institucional de acceso a la fuente de información, por las autoridades institucionales donde se realizará la Tesis.
- III. Planilla de recolección de datos Excel

# ANEXO I

## Modelo de Consentimiento informado

Lugar y fecha: Corrientes, ...de.....de 202.....

**Nombre del trabajo:** “Diferenciación del cáncer de pulmón de células en un hospital público de referencia del Noreste Argentino durante el periodo desde 2018 – 2020”

### Introducción

Estas hojas contienen información acerca de un trabajo de investigación que se llevará a cabo en el Laboratorio de Medicina Genómica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste. Si hay algún aspecto del mismo que no comprenda o del que desee solicitar mayor información no dude en comunicarse con la Dra. Maria de los Milagros Sussini MP 6475 al teléfono 379-4658063/379-4358918.

### ¿Por qué se realiza este estudio?

Con esta investigación se pretende estudiar cuales son las diferencias del cáncer de pulmón en dos poblaciones de edades diferentes, una población joven menor a 45 años y una población mayor a 45 años e identificar cuáles son los factores de riesgos asociados (como por ejemplo ser fumador).

### ¿Quiénes podrán participar de este estudio?

Participarán de este estudio aquellas personas con diagnóstico inicial de cáncer de pulmón y que el medico establezca que es de Células No pequeñas.

Podrá Ud. participar de este estudio si da su consentimiento informado firmado en forma voluntaria. La firma del consentimiento significa que:

- Ud. entiende la información que se le dio en el consentimiento.
- Ud. acepta lo que dice el consentimiento.
- Ud. acepta participar de este estudio.

### Procedimientos del Estudio.

Se obtendrá información de su Historia Clínica de la cual se analizarán todos sus datos.

De las muestras enviadas a estudio para anatomía patológica y posterior al tratamiento con parafina se procederá a la obtención de pequeñas muestras que serán colocadas en vidrios portaobjetos para su posterior análisis.

Con estas muestras se realizarán estudios específicos en el laboratorio de Medicina Genómica.

Las muestras serán conservadas durante un tiempo de 5 años consecutivos, posteriormente serán descartadas siguiendo los procedimientos de bioseguridad del laboratorio.

No serán utilizadas para ningún otro fin que no sea el que Ud. autorice en este estudio.

### Confidencialidad.

Los datos obtenidos en este estudio son confidenciales. En ningún momento en las fichas que se confeccionarán se pondrá su nombre ni su apellido, sino un código. Los datos serán almacenados en una base de datos computarizada con ese código. Sólo las personas del equipo de investigación sabrán que Ud. participa del estudio y tendrán acceso a su información, aunque no conocerán ni su nombre ni su apellido. Los resultados del trabajo serán publicados, y los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial

**VOLUNTARIEDAD.**

No es obligatorio que Ud. participe de este estudio, **UD. PUEDE NO ACEPTAR** participar del mismo.

**BENEFICIOS**

Ud. no recibirá ningún beneficio directo, sin embargo las respuestas de esta investigación serán útiles para generar conocimiento respecto al comportamiento tumoral. Asimismo, podría promover el desarrollo de eventuales fármacos que actúen sobre la enfermedad.

**RIESGOS y COSTOS.**

Este estudio no presenta ningún riesgo ni costo para Ud.

**Firma del paciente**

**Aclaración**

**DNI N°**

**Firma del testigo**

**Aclaración**

**DNI N°**

**Firma del investigador**

**Aclaración**

**DNI**

**5.2 Constancia institucional**

## ANEXO II

### Permiso de Uso de datos Hospital “José Francisco de San Martín”



#### DOCENCIA E INVESTIGACION

Corrientes 21 de mayo de 2018

Autorizo a la Dra. María de los Milagros Sussini DNI: 32551888 a realizar trabajo de investigación titulado “Diferenciación del cáncer de pulmón de células no pequeñas entre adultos y jóvenes de un hospital público de referencia del Noreste Argentino” como proyecto de plan de tesis para doctorado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste (UNNE).

  
Dr. MARIO GERMAN PAGNO  
Director Asociado  
Area Doc. e. Investigacion  
Hospital Escuela Ctes.



