

AL EDITOR

Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

<https://doi.org/10.35509/01239015.815>

Recientemente se publicó el artículo “Características de los pacientes con cáncer de pulmón (CP) de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología (INC)”, un estudio descriptivo de corte transversal donde se describieron diversas variables clínicas, histopatológicas y de biología molecular en una cohorte de 392 pacientes. En general, el 54% tenía antecedente de exposición al tabaco y el 40% no los refirió. En este subgrupo, el 86% tuvo adenocarcinomas (ACPs) y la mayoría fueron mujeres ($\approx 65\%$) (1). Estos datos son consistentes con diversos estudios que han revelado que el CP en personas nunca fumadoras representa entre el 25 y 40% (2). Lo anterior se debe principalmente a la baja prevalencia de exposición en las mujeres asiáticas (5.2-25%) versus las caucásicas europeas y norteamericanas, donde esta relación supera el 53% y 91%, respectivamente (2-5). En paralelo, la proporción de pacientes con CP de células no pequeñas (CPCNP) nunca fumadores ha aumentado significativamente durante los últimos 30 años, siendo del 16% en 1970 y del 33% en el año 2000 (5).

La tendencia creciente para el aumento del CPCNP entre los no fumadores podría ser atribuible a la exposición al humo de segunda mano (6), debido al humoporcombustión de leña (7,8), por susceptibilidad genética (9-11), exposición ocupacional y ambiental (12), por diversos inductores hormonales (13), la presencia de enfermedad pulmonar preexistente (14), e incluso, la infección por tuberculosis (15) y por el virus del papiloma humano (16). Por otra parte, numerosos estudios de epidemiología molecular han demostrado que el ACP en nunca fumadores está asociado con múltiples alteraciones oncogénicas potencialmente modulables (17-19). En Asia se ha encontrado que $\approx 90\%$ de los pacientes con este fenotipo albergan mutaciones específicas, cifra que en Europa puede alcanzar el 60% (20).

En contraposición, el CPCNP derivado del consumo de tabaco presenta una mayor carga mutacional, variaciones somáticas de un solo nucleótido (SNVs) y una mayor frecuencia de transversiones (21). En la serie del INC, Alarcón y colaboradores encontraron una población real de pacientes EGFR positivos del 35.7%, dato superior al encontrado por nuestro grupo tras el análisis de 5.038 pacientes (21.5%, IC95% 20.4-22.6%) (22). En igual dirección, Alarcón reportó una frecuencia real de traslocaciones en ALK del 35.7%, cifra extrema considerando el global obtenido en América Latina (6.8%) (23). Nuestra información actualizada (N = 1.612) evidenció una frecuencia para dicha traslocación del 9.9% (IC95% 8.5-11.4%) (22) (Figura 1), similar a la descrita en México, Costa Rica, Chile y Perú (23).

Recientemente, Howlader y colaboradores informaron una notable mejora en la supervivencia del CP, que pasó del 26% en los hombres y mujeres que se diagnosticaron en 2001 a 35% entre aquellos diagnosticados en 2014 (24). La transformación histórica de la enfermedad parece atribuible a la inclusión de las terapias dirigidas y de la inmunoterapia (24). En Colombia, los inhibidores de PD-1 se introdujeron en 2016, específicamente como parte del tratamiento de 2ª línea. El estudio de Alarcón informó que solo el 9% fue estudiado para PD-L1, lo que permite suponer una lenta introducción de la biomarcación y de la inmunoterapia como parte del tratamiento. Este valor es lejano al índice de penetración estimado para el sistema sanitario local ($\approx 40\%$) o regional (25). De forma similar, Velcheti estimó, a partir del análisis de 12.574 pacientes de Estados Unidos, que la evaluación de PD-L1 aumentó del 18% en 2015 al 71% en 2017 (26). También Gelatti y colaboradores (25) reportaron que el 56.5% tenía un TPS para PD-L1 $<1\%$, mientras el

25.6% y 17.8% estuvieron entre el 1-49% y $\geq 50\%$, respectivamente. En consonancia, el estudio EXPRESS encontró una prevalencia global de TPS $\geq 50\%$ del 26%, cifra ligeramente inferior para las muestras obtenidas de Argentina, Canadá y Colombia (21.7%) (27). En nuestro caso y a partir del análisis de 1.450 muestras se encontró una positividad global del 57.9% (IC95% 55.4-60.5%) (22) (Figura 1).

Una de las mayores limitaciones del estudio del INC es la calidad de los datos. Ciento veintidós pacientes fueron excluidos y el 47.6% de las variables demográficas no tuvieron información.

Dentro de los registros de vida real es importante contar con información confiable que refleje la supervivencia más allá de los caracteres epidemiológicos básicos (28). En nuestro caso, el análisis de 556 pacientes con CPCNP encontró una mediana para la supervivencia global (SG) de 14.9 meses (IC95% 16.1-19.2) entre aquellos tratados antes de 2016, mientras la población intervenida después de ese año tuvo una SG de 33.0 meses (IC95% 27.4-38.6; $P = 0.0001$) (Figura 2). En igual dimensión, el análisis estratificado según la presencia o no de alteraciones en EGFR/ALK, un estado de PD-L1 $\geq 50\%$ o ninguno de los dos, arrojó diferencias estadísticamente significativas a favor de los portadores de las alteraciones genómicas modulables o de los sujetos con mayor susceptibilidad terapéutica a la inmunoterapia. La SG para los pacientes con alteraciones oncogénicas tratados en 1ª línea con inhibidores de tirosin-quinasa fue de 49.9 meses (IC95% 43.2-56.5), para aquellos con PD-L1 $\geq 50\%$ tratados en 1ª o 2ª línea con inhibidores de PD-1 fue de 33.5 meses (IC95% 29.5-37.4), y para los que no cumplieron ninguna de estas dos condiciones fue de 17.3 meses (IC95% 16.2-18.5; $P=0.0001$) (Figura 3). Estos hallazgos explican la considerable transición en el diagnóstico y tratamiento del CPCNP, revelando el impacto de la genotipificación sobre la SG.

Una vez comprendida la paradoja del cáncer de pulmón entre los hispanos, etnia con diagnósticos más tardíos y mejor SG (29), parece relativamente sencillo asimilar la ancestría de la enfermedad. Recientemente, Carrot-Zhang y colaboradores realizaron el análisis genómico y de la ascendencia de 1.153 pacientes con CPCNP de México y Colombia, encontrando asociaciones entre la

ancestría nativo-americana (NAT) y el marco de las alteraciones somáticas, incluyendo la carga mutacional (TMB) y el compromiso de EGFR, KRAS y STK11 (30). Un análisis adicional demostró que la ascendencia NAT se asoció con mutaciones en EGFR, pero no con múltiples mutaciones pasajeras, hallazgo que sugiere la presencia de un mecanismo subyacente que influyó sobre la aptitud biológica del tumor en lugar de una amplia mutagénesis (Figura 4). Esta información valida la necesidad de la biomarcación y explica en parte los orígenes de los ACPs de pulmón entre los latinos no fumadores.

Aunque Colombia no disponga de la mayoría de los avances biotecnológicos que han modificado la historia del CPCNP, el primer paso para demostrar la necesidad de cambio en la conciencia de acceso radica en conocer las características de nuestra población. Recientemente, Mascarenhas y colaboradores realizaron un análisis extensivo de 513 pacientes de Brasil, con CPCNP y evaluación poligénica exhaustiva (usando un panel comercial de NGS), 457 (89.1%) en tejido tumoral y 56 (10.9%) en ctDNA obtenido de plasma (31). En esta población, la mediana del número de genes mutados fue tres (0-14), la afectación molecular más frecuente fueron las SNVs (81%), seguido de las variaciones en el número de copias (CNVs, 48%), mutaciones con cambio en el marco de lectura (31.4%), indels (19.3%), mutaciones en el sitio de empalme (19.1%), y genes de fusión (12.5%). Globalmente, se identificaron mutaciones en TP53 (54%), KRAS (24%), EGFR (22.5%), STK11 (11.6%), PI3KCA (8.8%), reordenamientos de ALK en el 5.4%, y en menor proporción (<5%) alteraciones en BRAF, ERBB2, MET, RET, ROS1 y NTRK (31). Estos hallazgos son reproducibles en nuestro entorno, donde la validez y versatilidad de la NGS ya se demostró para el CPCNP (32).

La mayor enseñanza que pueden dejar nuestros nacientes intentos por generar información local válida y constructiva radica en la importancia de integrar los datos de forma unificada, para obtener registros de seguimiento que alberguen la heterogeneidad propia del entorno sanitario colombiano. Felicitamos a los autores de la casuística recopilada en el INC por aportar un poco más a la investigación clínica y de transferencia en cáncer de pulmón en Colombia.

Figura 1. Epidemiología molecular de las mutaciones de EGFR (A), traslocaciones de ALK (B) y expresión de PD-L1 (C) en una serie de muestras representativas de la población colombiana (patologías seleccionadas del biobanco de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC entre 2010 y 2019). La figura 1D muestra la distribución de pruebas anuladas por deficiencia en la calidad de las muestras (manipulación preanalítica) que no excede el 2.4% a partir del análisis de 4.088 casos.

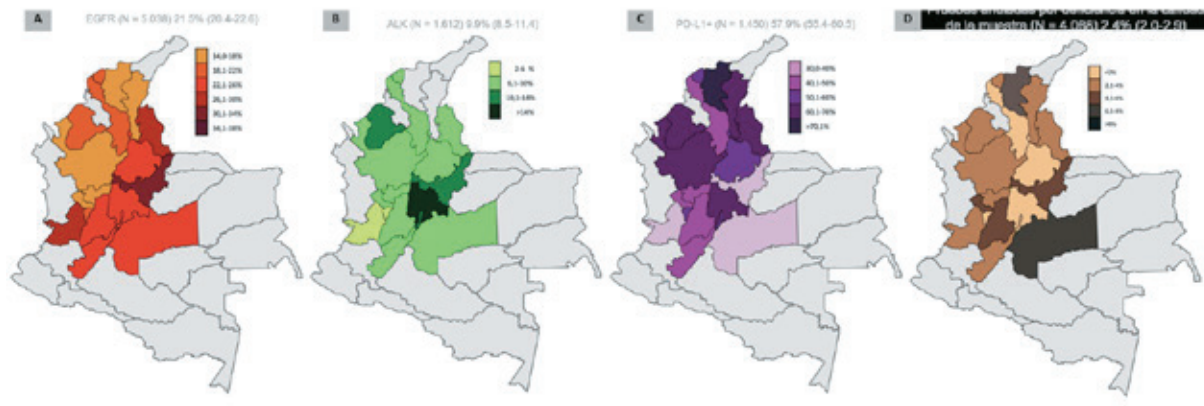


Figura 2. Supervivencia global (N = 456) discriminada por el año de diagnóstico (antes o después de 2016) en una cohorte de pacientes con CPCNP diagnosticados y tratados en Bogotá, Colombia (muestra correspondiente al registro monográfico de seguimiento de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC). Las curvas se incluyen para ilustrar el impacto progresivo de la introducción de nuevos modelos de tratamiento basados en oncología de precisión.

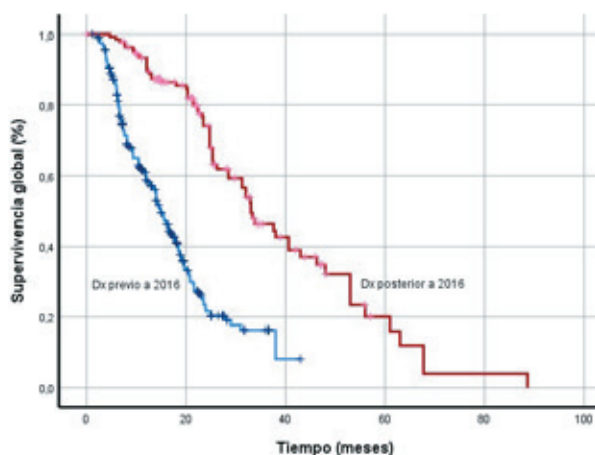


Figura 3. Supervivencia global (N = 456) discriminada por el diagnóstico molecular (pacientes EGFR/ALK positivos, pacientes con TPS PD-L1 $\geq 50\%$ y pacientes no EGFR/ALK y con PD-L1 $< 50\%$) y secuencia de intervención considerando particularmente la 1ª línea en una cohorte de pacientes con CPCNP diagnosticados y tratados en Bogotá, Colombia (muestra correspondiente al registro monográfico de seguimiento de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC). Nótese el impacto significativo ($P=0.0001$) de las alteraciones genómicas en EGFR y ALK, al igual que la sobre expresión de PD-L1 sobre el desenlace hallazgo, que demuestra la importancia de la biomarcación y correcta selección terapéutica al momento del diagnóstico.

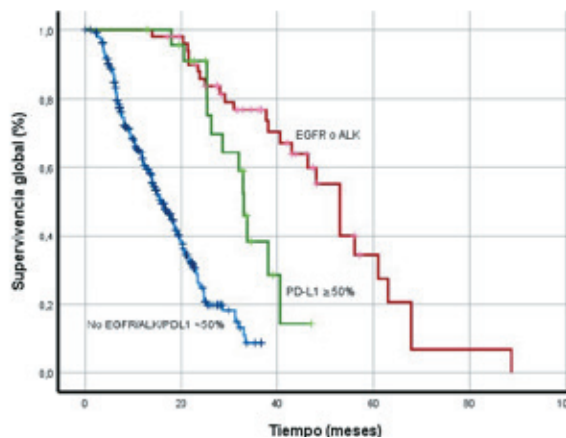
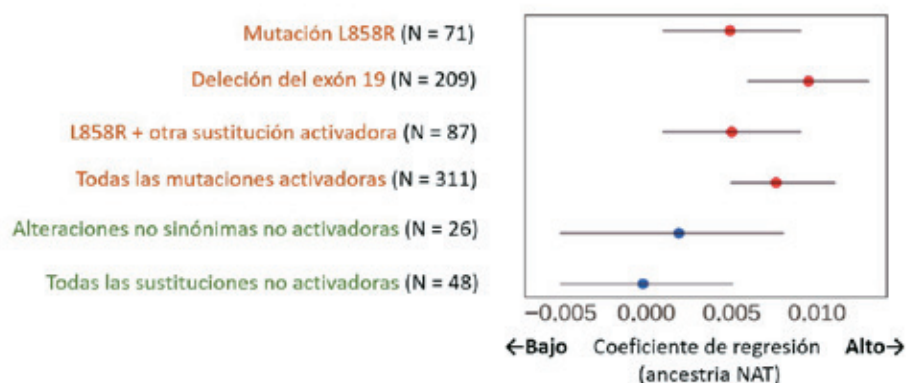


Figura 4. Mutaciones de EGFR en asociación con ascendencia NAT. Se utilizó un modelo de regresión logística, codificando los casos mutados de EGFR como “1” y otros casos con diversas alteraciones oncogénicas como “0”, considerando las muestras originarias de Colombia (incluidos en el estudio inicial, ref. 30). Los coeficientes de regresión logística se indican con puntos y los IC95% se indican con líneas. Los puntos rojos representan las correlaciones con valores de P inferiores a 0.05. Se indica el tamaño de la muestra (n) para cada grupo de mutación de EGFR y su grado de asociación.



Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales.

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Fuente de financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Andrés F. Cardona declara haber recibido apoyo financiero para investigación biomédica de Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Foundation Medicine, Roche Diagnostics, Termo Fisher, Broad Institute, Amgen, Flatiron Health, Teva Pharma, Bayer,

INQBox y la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC. Adicionalmente, estuvo vinculado y recibió honorarios como asesor y participante en el buró de ponentes o dio testimonio como experto para EISAI, Merck Serono, Janssen Pharmaceutical, Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis, Celldex Therapeutics, Foundation Medicine, Eli Lilly, Guardant Health, Illumina y para la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC. Oscar Arrieta declara haber recibido honorarios de Pfizer, subvenciones y honorarios individuales de Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly, Merck, Bristol Myers Squibb, y Roche independientes al documento presentado. Christian Rolfo informa haber tenido relación con Mylan, Archer Biosciences, Oncopass, Inivata, Merck Serono, Novartis, MSD, Boehringer Ingelheim, y Guardant Health. De igual forma, recibió honorarios como asesor y participante en el buró de ponentes o dio testimonio como experto para AstraZeneca. También recibió financiación para investigación de Pfizer y tenía relaciones no compensadas con OncoDNA, Biomark y Guardant Health. Leonardo Rojas declara haber recibido honorarios como asesor y participó como ponente para Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb, Astra Zeneca y Eli Lilly. Además,

estuvo vinculado y recibió honorarios como investigador de Merck Sharp & Dohme. Alejandro Ruíz-Patiño participa como investigador senior de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC.

Los autores declaran que la información incluida en el documento es inédita.

Andrés F. Cardona, MD MSc PhD MBA.

Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC, Bogotá, Colombia

Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos, (Fox-G), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Oscar Arrieta, MD MSc.

Unidad Oncología Torácica y Laboratorio de Oncología Personalizada, Instituto Nacional de Cancerología - INCan, Ciudad de México, México

Alejandro Ruíz-Patiño, MD.

Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC, Bogotá, Colombia

Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos, (Fox-G), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Leonardo Rojas, MD MSc.

Departamento Oncología Clínica, Clínica Colsanitas, Bogotá, Colombia

Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos, (Fox-G), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Christian Rolfo, MD MSc PhD MBA.

Centro de Oncología Torácica, Tisch Cancer Center, Mount Sinai Hospital System & Icahn School of Medicine, Mount Sinai, New York, NY, USA

Referencias

1. Alarcón ML, Bruges R, Carvajal C, Vallejo C, Beltrán R. Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2021;25(2):xx-xx. Disponible en internet: 01/12/2020 <https://doi.org/10.35509/01239015.706>
2. Zhou F, Zhou C. Lung cancer in never smokers—the East Asian experience. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Aug; 7(4): 450-463. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.14>
3. Cho J, Choi SM, Lee J, et al. Proportion and clinical features of never-smokers with non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer*. 2017 Feb 8; 36(1):20. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.05.14>
4. Koblinsky NL, Klug MG, Hokanson PJ, Sjolander DE, Burd L. Impact of smoking on cancer stage at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):907-13. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.110>
5. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008;113:1012-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.23679>
6. Kim CH, Lee YC, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim W-Y et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer*. 2014 Oct 15; 135(8):1918-30. <https://doi.org/10.1002/ijc.28835>
7. Yu IT, Chiu YL, Au JS, Wong T-W, Tang J-L. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res*. 2006 May 1; 66(9):4961-7. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2932>
8. Wang TJ, Zhou BS, Shi JP. Lung cancer in nonsmoking Chinese women: a case-control study. *Lung Cancer*. 1996 Mar; 14 (Suppl 1):S93-8. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(96\)90214-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(96)90214-7)
9. Wu PF, Lee CH, Wang MJ, G

- 2021 Jul 2;100(26):e26104. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026104>.
12. Cahuana Pinto RSM, Castro Panzenhagen A, Silva Oliveira LF, Fonseca Moreira JC, Schnorr CE. Incidence of lung cancer and mortality among civil construction industry workers: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Apr 26;16(4):e0250377. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250377>.
 13. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021 Jun 3;15353702211019697. <https://doi.org/10.1177/15353702211019697>.
 14. Kachuri L, Johansson M, Rashkin SR, Graff RE, Bossé Y, Manem V et al. Immune-mediated genetic pathways resulting in pulmonary function impairment increase lung cancer susceptibility. *Nat Commun*. 2020 Jan 7;11(1):27. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13855-2>.
 15. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin Z-H, He QC et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009 Dec 15;125(12):2936-44. <https://doi.org/10.1002/ijc.24636>. PMID: 19521963.
 16. Tsyganov MM, Pevzner AM, Ibragimova MK, Deryusheva IV, Litviakov NV. Human papillomavirus and lung cancer: an overview and a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Aug;145(8):1919-1937. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02960-w>.
 17. Sun Y, Ren Y, Fang Z, Li C, Fang R, Gao B et al. Lung adenocarcinoma from East Asian never-smokers is a disease largely defined by targetable oncogenic mutant kinases. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 20; 28(30):4616-20. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.6038>
 18. Ren S, Kuang P, Zheng L, Su C, Li J, Li B et al. Analysis of driver mutations in female non-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma. *Cell Biochem Biophys*. 2012 Nov; 64(2):155-60. <https://doi.org/10.1007/s12013-012-9384-8>
 19. Ha SY, Choi SJ, Cho JH, Choi HJ, Lee J, Jung K et al. Lung cancer in never-smoker Asian females is driven by oncogenic mutations, most often involving EGFR. *Oncotarget*. 2015 Mar 10; 6(7):5465-74. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2925>
 20. Hung RJ, Spitz MR, Houlston RS, Schwartz AG, Field JK, Ying J et al. Lung Cancer Risk in Never-Smokers of European Descent is Associated With Genetic Variation in the 5p15.33 TERT-CLPTM1L Region. *J Thorac Oncol*. 2019 Aug;14(8):1360-1369. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.04.008>.
 21. Gou LY, Niu FY, Wu YL, Zhong WZ. Differences in driver genes between smoking-related and non-smoking-related lung cancer in the Chinese population. *Cancer*. 2015 Sep 1; 121 Suppl 17():3069-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.29531>.
 22. Ruiz-Patiño A, Herrera E, Prieto JC, (2020). Interregional variation of Non-small cell lung cancer markers is associated with population substructures. Congreso Anual de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO. Disponible en: <https://acho.com.co/acho/revista-acho-2/>
 23. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, Cruz-Rico G, Corrales L, Martín C et al. On behalf of the CLICaP. Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America. *Oncology*. 2019;96(4):207-216. <https://doi.org/10.1159/000493733>.
 24. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):640-649. [https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623</](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916623)