

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

HENRIQUE SARA NETO

PEDRO TESSINARI CARREGOZI MIRANDA

**A FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO DO EGFR NOS SUBTIPOS DE
ADENOCARCINOMA PULMONAR:**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA NO MÉTODO PRISMA

VITÓRIA

2022

HENRIQUE SARA NETO

PEDRO TESSINARI CARREGOZI MIRANDA

**A FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO DO EGFR NOS SUBTIPOS DE
ADENOCARCINOMA PULMONAR:**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA NO MÉTODO PRISMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM como requisito para obtenção do grau de Médico.

Orientadora: Profa. Dra. Luciene Lage da Motta

VITÓRIA

2022

HENRIQUE SARA NETO

PEDRO TESSINARI CARREGOZI MIRANDA

**A FREQUÊNCIA DA MUTAÇÃO DO EGFR NOS SUBTIPOS DE
ADENOCARCINOMA PULMONAR:**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA NO MÉTODO PRISMA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM como requisito para obtenção do grau de Médico.

Aprovado em 11 de Novembro de 2022

BANCA EXAMINADORA



Doutora Luciene Lage da Motta

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
(Orientadora)



Doutor João Nestor Rodrigues de Miranda

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
(Avaliador)



Mestre Priscila Pinto e Silva dos Santos

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM
(Avaliadora)

RESUMO

Introdução: Frente a atual importância do adenocarcinoma de pulmão e os avanços feitos quanto a sua nova classificação proposta pela OMS em 2015 e 2021, ainda se faz necessária a observação da relação entre as conhecidas mutações e os subtipos propostos nos mais atuais manuais classificatórios. **Objetivos:** Nesse cenário, o estudo objetiva então, observar a frequência da mutação de EGFR entre os subtipos histopatológicos do adenocarcinoma de pulmão e, de forma secundária, a possível relação presente entre seus estágios diagnósticos. **Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica selecionando artigos disponíveis na base de dados do PubMed e através de seu mecanismo de busca utilizando chaves de busca criadas combinando o “padrão histopatológico” do espectro do adenocarcinoma de pulmão como atualmente são estudados com “EGFR”, “adenocarcinoma” e “lung”, que poderiam ser encontrados no título ou no resumo. Em seguida foram feitas seleções manuais realizadas por dois pesquisadores de forma independente. **Resultados:** Quatorze estudos foram finalmente incluídos após os processos de exclusão, e nenhum foi considerado de qualidade inadequada de acordo com o checklist STROBE. A soma das populações foi de 5.518 indivíduos, dos quais 2.986 corresponderam a mulheres e 1.742 a fumantes. Havia 3.011 (54,56%) tumores com mutação de EGFR entre todos os 5.518 participantes. Destes 31,79%, 52,65%, 65,81%, 60,17%, 52,87%, 33,94%, 59,02%, 14,10%, 0, 2,14%, 0 dos tumores dos subtipos AIS, MIA, LPA, PPA, MPA, SPA, APA, IMA, CLL, ENT e FLAC foram mutados, respectivamente. **Conclusão:** Poucos estudos se fizeram satisfatórios diante da análise dos pesquisadores, resultando em um baixo número definitivo de indivíduos para validar de forma efetiva os resultados obtidos com esta revisão. Entretanto, o subtipo histopatológico predominante pode, ainda assim, influenciar as decisões práticas sobre o teste de EGFR, mas não pelos resultados aqui alcançados, havendo a necessidade de estudos com maior homogeneidade e otimização de sua metodologia.

Palavras-chave: 1. EGFR. 2. Subtipos. 3. TKI. 4. Terapia. 5. Adenocarcinoma.

ABSTRACT

Introduction: In view of the current importance of lung adenocarcinoma and the advances made regarding its new classification proposed by the WHO in 2015 and 2021, it is still necessary to observe the relationship between the known mutations and the subtypes proposed in the most current classification manuals. **Objectives:** In this scenario, the study then aims to observe the frequency of the EGFR mutation among the histopathological subtypes of lung adenocarcinoma and, secondarily, the possible relationship between their diagnostic stages. **Methods:** A literature review was carried out by selecting articles available in the PubMed database and through its search engine using search keys created by combining the “histopathological pattern” of the lung adenocarcinoma spectrum as they are currently studied with “EGFR”, “adenocarcinoma” and “lung”, which could be found in the title or abstract. Then, manual selections were made by two researchers independently. **Results:** Fourteen studies were finally included after the exclusion processes, and none were considered of inadequate quality according to the STROBE checklist. The sum of the populations was 5,518 individuals, of which 2,986 were women and 1,742 were smokers. There were 3011 (54.56%) EGFR mutated tumors among all 5518 participants. Of these 31.79%, 52.65%, 65.81%, 60.17%, 52.87%, 33.94%, 59.02%, 14.10%, 0, 2.14%, 0 of Tumors of the AIS, MIA, LPA, PPA, MPA, SPA, APA, IMA, CLL, ENT and FLAC subtypes were mutated, respectively. **Conclusion:** Few studies were satisfactory in view of the researchers' analysis, resulting in a definitive low number of individuals to effectively validate the results obtained with this review. However, the predominant histopathological subtype can still influence practical decisions about the EGFR test, but not due to the results achieved here, with the need for studies with greater homogeneity and optimization of their methodology.

Keywords: 1. EGFR. 2. Subtypes. 3. TKI. 4. Therapy. 5. Adenocarcinoma.

LISTA DE SIGLAS

| | |
|--------|---|
| IASLC | INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LUNG CANCER |
| OMS | ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE |
| EGFR | RECEPTOR DO FATOR DE CRESCIMENTO EPIDÉRMICO |
| PRISMA | PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES |
| STROBE | STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY |
| TNM | CLASSIFICAÇÃO DE TUMORES MALIGNOS |

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 08 |
| 2 DESENVOLVIMENTO..... | 10 |
| 2.1 MÉTODOS..... | 10 |
| 2.1.1 Coleta de publicações | 10 |
| 2.1.2 Seleção manual, 1ª triagem..... | 11 |
| 2.1.3 Seleção manual, 2ª triagem..... | 12 |
| 2.1.4 Avaliação de viés..... | 12 |
| 2.1.5 Extração de dados..... | 13 |
| 2.1.6 Métodos estatísticos | 13 |
| 2.2 RESULTADOS | 15 |
| 2.2.1 Demografia e TNM..... | 15 |
| 2.2.2 Histopatologia e genética | 18 |
| 3 CONCLUSÃO..... | 23 |
| 4 REFERÊNCIAS | 25 |

1 INTRODUÇÃO

Mundialmente, o câncer foi a segunda maior causa de morte e anos de vida perdidos em 2019 quando comparado com outros vinte e dois grupos de doenças e lesões, atrás apenas dos eventos cardiovasculares (KOCARNIK, 2022, p.420-444).

Ainda neste período, as neoplasias do trato respiratório inferior foram em conjunto os cânceres mais incidentes e as maiores causas de mortes relacionadas ao câncer, atingindo aproximadamente os números correspondentes de 2,04 milhões e 2,26 milhões e liderando essas marcas em 58 de 119 países em homens e em 1 de 27 países em mulheres (KOCARNIK, 2019, p.420-444).

Histopatologicamente, 15% a 20% dos cânceres de pulmão são de células pequenas. O adenocarcinoma representa aproximadamente 40% dos 80% a 85% dos cânceres de pulmão de células não pequenas, seguido de 25% a 30% do carcinoma de células escamosas e de 10 a 15% do carcinoma de células grandes (SCHABATH; COTE, 2019, p. 1563-1579).

Seguindo a importância atual do adenocarcinoma de pulmão, grandes avanços em seu entendimento histopatológico foram alcançados nas publicações do IALSC em 2011 que basearam as classificações da OMS em 2015 e 2021 (TRAVIS *et al.*, 2011, p. 244-285) (TRAVIS, 2014, p. 188) (NICHOLSON *et al.*, 2022, p. 362-387).

Com ele, padronizaram-se nomenclaturas e definições e trouxeram mais precisão à caracterização patológica, mas, inevitavelmente, também trouxeram a necessidade de reassociação e validação de dados aos subtipos e variantes ali individualizados, desde a identificação dos fatores de risco até a frequência de mutações, tanto menor quanto direcionadoras.

Este último ainda é um assunto importante, pois muitas das práticas atuais em patologia cirúrgica e tendências de pesquisa em câncer, como detecção de DNA de tumor circulante periférico (HUNG *et al.*, 2019, p. 803), previsão de estado mutacional baseado em radiômica (LIU *et al.*, 2016, p. 441-448) e terapias imunobiológicas, dependem da precisão de métodos moleculares aplicados a lesões primárias ressecadas como referência ou objetivo padrão-ouro atual.

Ao conhecimento dos pesquisadores, até o momento, o presente estudo já é uma segunda revisão abordando a questão (JIANG *et al.*, 2019, p. 870-876). Por outro lado, ainda era considerado válido não apenas para comparação, uma vez que a diferença cronológica entre os dois poderia por si só oferecer mais publicações a serem analisadas e possíveis resultados diferentes, mas porque algumas diferenças metodológicas também foram pensadas para talvez fortalecer as estatísticas, especialmente nos padrões histopatológicos menos frequentes.

Nesse sentido, este estudo tem como objetivo analisar os dados sobre a frequência de mutações do EGFR entre os subtipos histopatológicos e variantes do espectro do adenocarcinoma de pulmão como atualmente definido por meio de uma revisão sistemática sobre o assunto.

Os objetivos secundários foram estimar a distribuição dos subtipos histopatológicos no adenocarcinoma e o estágio em que o diagnóstico foi feito.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 MÉTODOS

Este estudo foi uma revisão sistemática desenvolvida com base nas diretrizes PRISMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021, p. 1-11) e sua precisão foi adquirida, não apenas por meio de estratégia de busca e critérios de exclusão, mas também aplicando o checklist STROBE (VON ELM *et al.*, 2007, p. 573-577) às publicações revisadas.

2.1.1 Coleta de publicações

Todas as publicações foram encontradas em fevereiro de 2022 através da base de dados PubMed® e através de seu mecanismo de busca utilizando chaves de busca previamente criadas e os resultados alcançados por elas - nenhum artigo foi incluído a partir de referências cruzadas.

As chaves de busca foram criadas combinando o “padrão histopatológico” do espectro do adenocarcinoma de pulmão como atualmente são estudados com “EGFR”, “adenocarcinoma” e “lung”, que podem ser encontrados no título ou no resumo, conforme exemplificado abaixo:

```
((egfr[Título/Resumo]) OR (receptor do fator de crescimento epidérmico[Título/Resumo]))  
AND (lepídico[Título/Resumo]) AND (adenocarcinoma[Título/Resumo]) AND  
(pulmão[Título/Resumo])
```

Considerando que ao pesquisar “minimamente invasivo”, “adenocarcinoma in situ” ou “fetal adenocarcinoma” as suas respectivas variantes (por exemplo, adenocarcinoma misto mucinoso/não mucinoso in situ) também deve ser encontrado pesquisando as palavras principais, foram então criadas e usadas 12 chaves de busca.

Ao todo, 1.250 entradas foram recuperadas da plataforma e depois exportadas para o “Planilhas Google”, que foi filtrado pelo próprio código “=único” para remoção de duplicatas, restando 665 publicações únicas para serem trabalhadas.

2.1.2 Seleção manual, 1ª triagem

As 665 publicações foram processadas de forma independente, mas seguindo a mesma sistematização, por dois pesquisadores e as eventuais discrepâncias entre eles foram resolvidas por consenso ou por decisão de um terceiro.

Primeiramente, foram excluídos os trabalhos publicados anteriormente a 2010, pois a base da classificação atual foi publicada em 2011 e seu núcleo foi mantido em todas as publicações da OMS em 2015 e 2021.

Posteriormente, foram lidos os resumos e foram excluídos os relatos de casos, ensaios, revisões, relatórios de desenvolvimento de medicamentos ou produtos, estudos in vitro ou em modelos animais, ou que evidentemente utilizaram a classificação da OMS de 2004, biópsias, análises citológicas, microdissecções ou que incluíram pacientes com múltiplas lesões primárias ou outras histopatologias que não adenocarcinoma de pulmão.

Aqui, adicionalmente, estudos que tiveram sua estratégia de recrutamento focando em qualquer população portadora de uma determinada característica que poderia afetar a frequência da mutação EGFR que não o estágio p do TNM ou status de tabagismo foram considerados como potencial viés de seleção para o estudo atual e foram excluídos (Fig. 1).

2.1.3 Seleção manual, 2ª triagem

Os 263 artigos restantes foram então verificados quanto à disponibilidade de acesso e idioma, sendo que 20 ainda precisavam ser pagos apesar das assinaturas de periódicos da biblioteca universitária em que este trabalho foi realizado e outros 19 não estavam disponíveis em inglês, sendo todos os 39 excluídos.

Na sequência, os métodos, resultados e seção de dados complementares das demais publicações foram verificados quanto a quaisquer critérios de exclusão já definidos, sendo estes, viés de seleção na estratégia de recrutamento e nos critérios de inclusão e exclusão, uso de neoadjuvância, espécimes não ressecados ou material metastático ressecados, inconsistências nos relatórios histopatológicos, genéticos, TNM ou do status de tabagismo.

Também foram excluídos os relatórios que amostraram sua população antes de 2000 ou pelo menos dez anos antes da submissão para publicação. Além disso, como quase todos os estudos incluídos eram de populações do sudeste asiático, um último estudo sobre indivíduos brancos foi excluído para tentar manter uma maior relevância do estudo para os leitores locais.

A Figura 1 contém um relato detalhado desse processo, mas é importante ressaltar que os motivos de exclusão aqui relatados foram os primeiros detectados, não os que mais comprometeram os objetivos deste estudo.

2.1.4 Avaliação de viés

Conforme mencionado, o checklist STROBE foi aplicado aos demais estudos e os que pontuaram entre 0 e 7, 8 e 15, 16 e 22 foram considerados de qualidade inadequada, média e boa, respectivamente. Os estudos que pontuaram qualidade inadequada foram excluídos da revisão.

2.1.5 Extração de dados

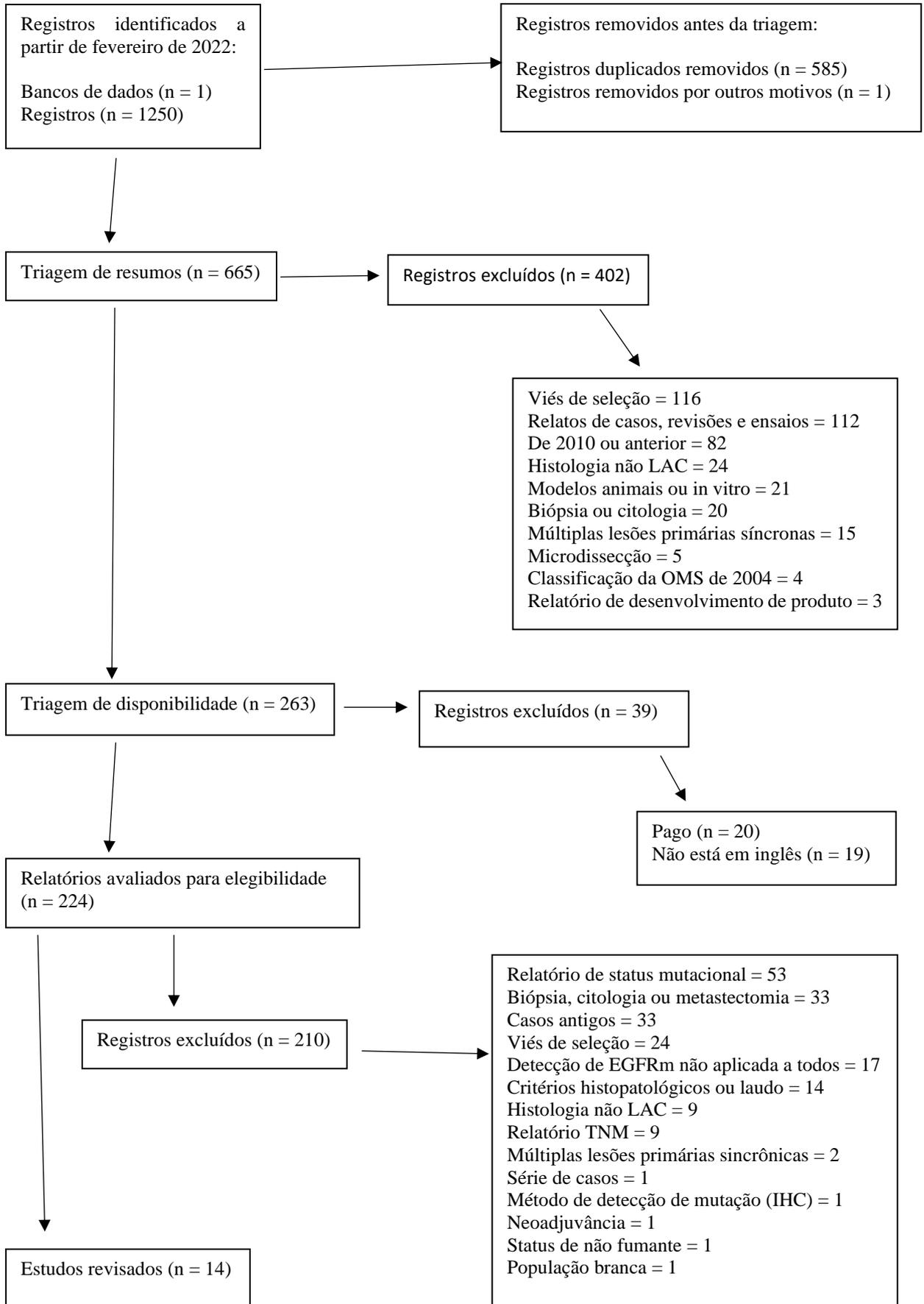
Números PMID e DOI, desenho do estudo, pontuação STROBE, data de submissão do artigo para publicação, autor principal, período de amostragem, etnia (declarada ou presumida através do local mencionado ou origem dos autores), tamanho da amostra, sexo, idade, tabagismo, classificação histopatológica utilizada, subtipo tumoral, estadió TNM e edição utilizada, métodos de detecção mutacional, mutações avaliadas e sua prevalência foram os dados finais extraídos dos estudos selecionados.

2.1.6 Métodos estatísticos

As variáveis foram gerenciadas como percentuais em relação às amostras extraídas dos artigos. Foram calculadas medidas de resumo de dados descritivos como média, mediana e desvio padrão.

Os dados foram tabulados na planilha EXCEL e analisados usando IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences) versão 27.

Figura 1 – Fluxograma de exclusão de estudos



2.2 RESULTADOS

2.2.1 Demografia e TNM

Quatorze estudos foram incluídos após os processos de exclusão. Os dados de identificação de todos os estudos (códigos de acesso, autor principal, datas de submissão e região/endereço) foram registrados e nenhum foi considerado de qualidade inadequada de acordo com o checklist STROBE. Todos os estudos foram do Japão, Coreia do Sul ou China, com ocorrências de casos entre 2005 e 2019 (Tabela 1).

Tabela 1 – Perfil identitário dos estudos selecionados. (continua)

| Índice | PMID | DOI | 1º Autor | Data de submissão | Data dos casos | Etnia | STROBE |
|--------|----------|----------------------------|-------------------|-------------------|----------------|---------------|--------|
| 1 | 34659816 | 10.21037/jtd-21-924 | Shiqi Chen | junho/21 | 2009 - 2012 | China | 22 |
| 2 | 33024306 | 10.1038/s41379-020-00690-w | Satsuki Kishikawa | julho/20 | 2010 - 2018 | Japão | 19 |
| 3 | 30662526 | 10.7150/jca.26947 | Pupu Li | abril/18 | 2011 - 2015 | China, | 20 |
| 4 | 31215177 | 10.1111/1759-7714.13128 | Hyungjin Kim | abril/19 | 2007 - 2013 | Coréia do Sul | 22 |
| 5 | 29516992 | 10.4103/0973-1482.183178 | Danyun Wang | março/18 | 2012 - 2014 | China | 20 |
| 6 | 28953659 | 10.1097/MD.00000000008153 | Long Zhao | abril/17 | 2014 - 2016 | China | 19 |
| 7 | 26955281 | 10.2147/OTT.S96834 | Difan Zheng | setembro/15 | 2007-2013 | China | 20 |
| 8 | 25152623 | 10.2147/OTT.S58900 | Haichuan Hu | dezembro/13 | 2007-2012 | China | 20 |
| 9 | 25429229 | 10.2147/OTT.S70984 | Deng Cai | julho/14 | 2007 - 2013 | China | 21 |

(conclusão)

| | | | | | | | |
|----|----------|---|---------------|-----------------|----------------|--------|----|
| 10 | 24696747 | - | Cai-Xia Wang | novembro/ 13 | 2005 - 2012 | China | 13 |
| 11 | 21970488 | 10.5858/arpa.20 10-0493-OA | Hyo Sup Shim | janeiro/11 | 2005 - 2009 | Coréia | 21 |
| 12 | 33209369 | 10.21037/jtd- 20-1716 | Yeonseok Choi | abril/22 | 2009 - 2016 | Coréia | 22 |
| 13 | 33465722 | 10.1016/j.anndi agpath.2020.151 700 | Lin Zhong | janeiro/21 | 2014 - 2019 | China | 17 |
| 14 | 23797772 | 10.1007/s12032 -013-0645-1 | Zhengbo Song | maio/13 | 2010 - 2012 | China | 16 |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

A soma das populações foi de 5.518 indivíduos, dos quais 2.986 corresponderam a mulheres e 1.742 a fumantes. As idades médias variaram de 58,5 a 69,67 anos e, quanto ao estadiamento TNM, quatro estudos utilizaram os critérios da 8ª edição, sete da 7ª edição, três não informaram qual edição foi utilizada, mas não foram excluídos apesar disso, para manter uma quantidade razoável de estudos a serem revistos. 2953, 1128, 1355 e 82 indivíduos foram relatados como estágios pI, pII, pIII e pIV, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2 – Perfil demográfico e clínico da amostra estudada.

(continua)

| Índice | n | Feminino (%) | Média de idade | Fumantes (%) | TNM (edição) | pI (%) | pII (%) | pIII (%) | pIV (%) |
|--------|------|--------------|----------------|--------------|--------------|--------|---------|----------|---------|
| 1 | 338 | 0,55 | 61,00 | 0,30 | 8th | 0,1391 | 0,7396 | 0,1213 | 0,0000 |
| 2 | 70 | 0,41 | 69,67 | 0,63 | - | 0,7143 | 0,1571 | 0,1000 | 0,0286 |
| 3 | 675 | 0,53 | 60,00 | 0,44 | 8th | 0,5630 | 0,1081 | 0,3289 | 0,0000 |
| 4 | 689 | 0,52 | 64,00 | 0,40 | 7th | 0,7576 | 0,1089 | 0,1335 | 0,0000 |
| 5 | 153 | 0,57 | 58,50 | 0,37 | 7th | 0,3072 | 0,4444 | 0,2222 | 0,0261 |
| 6 | 28 | 0,21 | 64,80 | 0,29 | 7th | 0,5357 | 0,1429 | 0,2857 | 0,0357 |
| 7 | 1368 | 0,54 | 59,70 | 0,33 | 7th | 0,5475 | 0,1221 | 0,3107 | 0,0197 |
| 8 | 968 | 0,56 | - | 0,32 | - | 0,5258 | 0,1395 | 0,2913 | 0,0434 |
| 9 | 148 | 0,49 | 60,00 | 0,32 | - | 0,6081 | 0,1486 | 0,2432 | 0,0000 |

(continua)

| | | | | | | | | | |
|----|-----|------|-------|------|-----|--------|--------|--------|--------|
| 10 | 9 | 0,56 | 60,00 | 0,67 | 7th | 0,5556 | 0,3333 | 0,1111 | 0,0000 |
| 11 | 107 | 0,51 | 61,30 | 0,39 | 7th | 0,3925 | 0,1963 | 0,4112 | 0,0000 |
| 12 | 164 | 0,52 | 60,70 | 0,43 | 8th | 0,7988 | 0,1098 | 0,0915 | 0,0000 |
| 13 | 640 | 0,62 | 60,00 | 0,00 | 8th | 0,4703 | 0,2500 | 0,1141 | 0,0563 |
| 14 | 161 | 0,43 | 59,00 | 0,20 | 7th | 0,4037 | 0,1304 | 0,4658 | 0,0000 |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Calculou-se a média das idades medianas e a média das proporções de sexo, tabagismo e estágios patológicos. No geral, a média de idade foi de 61,44 anos, 50% dos indivíduos eram do sexo feminino e 36% tabagistas. 52%, 22%, 23% e 1% foram diagnosticados como estágios pI, pII, pIII e pIV, respectivamente (Tabela 3).

A frequência dessas variáveis, para a maioria dos estudos, não foi relatada em relação aos subtipos histopatológicos, mutados ou não, e, portanto, nenhuma análise posterior foi feita com elas, sendo o objetivo de seu relato informar as características gerais da população composta pelo estudo.

Tabela 3 – Análise das principais variantes clínico-demográficas.

| Variáveis | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | Amostra válida |
|--------------|-------|---------------|---------|--------|--------|----------------|
| Feminino (%) | 0,50 | 0,10 | 0,53 | 0,21 | 0,62 | 14 |
| Idade | 61,44 | 3,06 | 60,00 | 58,50 | 69,67 | 13 |
| Fumantes (%) | 0,36 | 0,16 | 0,35 | 0,00 | 0,67 | 14 |
| pI (%) | 0,52 | 0,18 | 0,54 | 0,14 | 0,80 | 14 |
| pII (%) | 0,22 | 0,18 | 0,15 | 0,11 | 0,74 | 14 |
| pIII (%) | 0,23 | 0,12 | 0,23 | 0,09 | 0,47 | 14 |
| pIV (%) | 0,01 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,06 | 14 |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

2.2.2 Histopatologia e genética

Quanto aos critérios histopatológicos, um estudo utilizou a classificação da OMS e os demais da IASLC e, quanto à metodologia genética, as informações encontradas nos artigos sobre extração, ácidos nucleicos, técnica de amplificação, sequenciamento e os éxons analisados foram extraídas conforme relatado (tabela 4).

Os tipos de estudo foram definidos, usando o teste EGFR como referência, como retrospectivo, sendo o relatório do estado mutacional obtido no momento do diagnóstico, ou como prospectivo, quando obtido a partir do reteste de amostras de arquivos. Cinco eram retrospectivos e os outros nove, prospectivos.

Devido a diferentes critérios de inclusão ou redação, nem todos os estudos relatam ativamente as frequências de todos os subtipos procurados para serem estudados nesta revisão, especialmente as lesões pré-invasivas, as menos frequentes no estudo observacional e os subtipos raros, tendo alguns autores os excluídos, agruparam-nos em categorias como “outros” ou “variantes” ou não os mencionou. Por essas razões, a prevalência dos subtipos histopatológicos não foi calculada, pois era muito provável que fosse tendenciosa e não refletisse uma distribuição realista dos subtipos no espectro do adenocarcinoma.

No entanto, 2294 como adenocarcinoma predominantemente acinar (APA), 784 como adenocarcinoma predominantemente sólido (SPA), 736 como adenocarcinoma predominantemente papilar (PPA), 580 como adenocarcinoma predominantemente lepidico (LPA), 434 como adenocarcinoma mucinoso invasivo (IMA), 260 como adenocarcinoma predominantemente micropapilar (MPA), 195 como adenocarcinoma minimamente invasivo (MIA), 91 pacientes tiveram suas lesões diagnosticadas como “outros/variantes”, 88 pacientes tiveram suas lesões diagnosticadas como adenocarcinoma in situ (AIS), 53 como adenocarcinoma entérico (ENT), 2 como adenocarcinoma colóide (CLL), 1 como adenocarcinoma fetal (FLAC) e nenhum cribriforme (CRIB). A hiperplasia adenomatosa atípica não foi incluída em nenhum estudo (tabela 5).

Tabela 4 – Identificação dos critérios histopatológicos e genéticos dos estudos selecionados.

| Índice | Critério histopatológico | Design do estudo | Extração | Ácido nucleico | Amplificação | Sequencia mento | Exons |
|--------|--------------------------|------------------|----------|----------------|----------------|--------------------|------------|
| 1 | IASLC | Retrospectivo | - | - | - | Sanger | 18 - 21 |
| 2 | WHO 15 | Prospectivo | FFPE | DNA | PNA-LNA PCR | NGS | - |
| 3 | IASLC | Prospectivo | FFPE | DNA | RT-PCR | Direct | - |
| 4 | IASLC | Retrospectivo | FFPE | DNA | PCR | Direct | 18 - 21 |
| 5 | IASLC | Prospectivo | FFPE | DNA | PCR | ARMS | - |
| 6 | IASLC | Retrospectivo | - | DNA/ RNA | PCR | Cycle | 18 - 22 |
| 7 | IASLC | Prospectivo | FROZEN | RNA/ cDNA | PCR | Direct | 19 - 22 |
| 8 | IASLC | Prospectivo | - | RNA | PCR | SANGER | 18 - 22 |
| 9 | IASLC | Prospectivo | FROZEN | RNA | PCR | SANGER | 18 - 21 |
| 10 | IASLC | Prospectivo | FFPE | DNA | PCR | Direct | 18 - 21 |
| 11 | IASLC | Prospectivo | FFPE | DNA | NO INFO | Direct | 18 - 21 |
| 12 | IASLC | Retrospectivo | FFPE | DNA | PCR | PNA clamping | 18 - 21 |
| 13 | IASLC | Retrospectivo | FFPE | DNA | PCR | ARMS | 18 - 21 |
| 14 | IASLC | Prospectivo | FFPE | DNA | PCR | Pyro sequencing | 19 - 21 |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Tabela 5 – Estratificação dos subtipos histopatológicos.

| Índice | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|------------------------------|-----|----|-----|-----|-----|----|------|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|
| n | 338 | 70 | 675 | 689 | 153 | 28 | 1368 | 968 | 148 | 9 | 107 | 164 | 640 | 161 |
| AAH | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| AIS | - | - | 0 | - | 0 | - | 28 | - | - | - | 0 | - | 60 | 0 |
| MIA | - | - | - | 56 | 0 | - | 33 | 20 | - | - | 0 | 6 | 74 | 6 |
| LPA | 53 | - | 126 | 82 | 17 | - | 121 | 71 | - | - | 8 | 8 | 76 | 18 |
| PPA | 20 | - | 50 | 99 | 37 | - | 213 | 155 | - | - | 32 | 11 | 82 | 37 |
| MPA | 8 | - | 32 | 16 | 29 | - | 21 | 24 | - | - | 12 | 1 | 94 | 23 |
| SPA | 16 | - | 124 | 85 | 18 | - | 254 | 163 | - | - | 21 | 13 | 72 | 18 |
| APA | 234 | - | 283 | 351 | 52 | - | 589 | 488 | - | - | 34 | 112 | 94 | 57 |
| IMA | 7 | 70 | - | - | 0 | - | 82 | 44 | 148 | - | 0 | 7 | 76 | 0 |
| CLL | 0 | - | - | 0 | 0 | - | 0 | 1 | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ENT | 0 | - | - | 0 | 0 | 28 | - | 2 | - | 9 | 0 | 2 | 12 | 0 |
| FLAC | 0 | - | 0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| CRIB | 0 | - | 0 | 0 | 0 | - | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Outros/ variantes | - | - | 60 | - | - | - | 27 | - | - | - | - | 4 | - | - |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Proporcionalmente, CRIB, FLAC, LLC, AIS, MIA, outros/variantes, MPA, LPA, SPA, PPA, ENT, IMA, APA foram 0%, 0,06%, 0,08%, 1,9%, 3,94%, 4,43%, 7,32%, 10,89%, 13,26%, 15,59%, 20,33%, 22,88%, 43,97% da população composta, respectivamente.

Tabela 6 – Positividade de mutação EGFR dentre os subtipos histopatológicos. (continua)

| Índice | EGFRm | A A H + | A I S + | M I A + | L P A + | P P A + | M P A + | S P A + | A P A + | I M A + | C L L + | E N T + | FL A C + | CR I B + | O / V + |
|--------|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| 1 | 216 | - | - | - | 34 | 15 | 3 | 6 | 157 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 2 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 | - | - | - | - | - |
| 3 | 312 | - | 0 | - | 74 | 24 | 15 | 35 | 148 | - | - | - | 0 | 0 | 1 6 |
| 4 | 438 | - | - | 41 | 57 | 63 | 7 | 34 | 236 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 5 | 67 | - | 0 | 0 | 12 | 12 | 19 | 5 | 19 | - | - | - | - | - | - |

| | | | | | | | | | | | | | | | (conclusão) |
|----|-----|---|----|----|----|-----|----|----|-----|----|---|---|---|---|-------------|
| 6 | 3 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 | - | - | - |
| 7 | 837 | - | 15 | 25 | 92 | 139 | 18 | 90 | 430 | 18 | 0 | - | 0 | 0 | 10 |
| 8 | 631 | - | - | 16 | 58 | 118 | 17 | 60 | 356 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 9 | 45 | - | - | - | - | - | - | - | - | 45 | - | - | - | - | - |
| 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 0 | - | - | - |
| 11 | 54 | - | 0 | 0 | 5 | 16 | 10 | 6 | 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 12 | 95 | - | - | 3 | 4 | 10 | 0 | 5 | 73 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 13 | 240 | - | 6 | 15 | 40 | 49 | 20 | 36 | 60 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| 14 | 73 | - | 0 | 1 | 13 | 15 | 17 | 3 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

Havia 3.011 (54,56%) tumores com mutação de EGFR entre todos os 5.518. Destes, 21, 101, 389, 461, 109, 280, 1520, 84, 0, 3, 0, 0, 26 eram AIS, MIA, LPA, PPA, MPA, SPA, APA, IMA, CLL, ENT, FLAC, CRIB e outras/variantes, respectivamente.

Tabela 7 – Análise da mutação EGFR dentre os subtipos histopatológicos.

| Subtipos | Média | Desvio padrão | Mediana | Mínimo | Máximo | Amostra válida |
|--------------------|--------|---------------|---------|--------|--------|----------------|
| AAH + | - | - | - | - | - | 0 |
| AIS + | 0,3179 | 0,3081 | 0,3179 | 0,1000 | 0,5357 | 2 |
| MIA + | 0,5265 | 0,2848 | 0,6161 | 0,1667 | 0,8000 | 6 |
| LPA + | 0,6581 | 0,1012 | 0,6683 | 0,5000 | 0,8169 | 10 |
| PPA + | 0,6017 | 0,1784 | 0,6170 | 0,3243 | 0,9091 | 10 |
| MPA + | 0,5287 | 0,2805 | 0,5620 | 0,0000 | 0,8571 | 10 |
| SPA + | 0,3394 | 0,0904 | 0,3612 | 0,1667 | 0,5000 | 10 |
| APA + | 0,5902 | 0,1292 | 0,6450 | 0,3654 | 0,7301 | 10 |
| IMA + | 0,1410 | 0,1114 | 0,1429 | 0,0000 | 0,3041 | 7 |
| CLL + | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 2 |
| ENT + | 0,0214 | 0,0479 | 0,0000 | 0,0000 | 0,1071 | 5 |
| FLAC + | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| CRIB + | - | - | - | - | - | 0 |
| Outros/variantes + | 0,2123 | 0,1911 | 0,2667 | 0 | 0,3704 | 3 |

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

A prevalência da mutação do EGFR nos subtipos foi estimada calculando a média do percentual de status positivo em cada subtipo entre cada estudo, excluindo do cálculo da média os estudos que não relataram o subtipo ou em que não houve casos, sendo os resultados, então, menos precisos para os subtipos menos frequentes ou menos relatados.

0%, 0%, 2,14%, 14,10%, 31,79%, 33,94%, 52,65%, 52,87%, 59,02%, 60,17%, 65,81% dos tumores dos subtipos CLL, FLAC, ENT, IMA, AIS, SPA, MIA, MPA, APA, PPA, LPA foram mutados quanto ao EGFR, respectivamente (tabela 7).

3 CONCLUSÃO

Até onde sabemos, esta é a segunda revisão sistemática sobre o assunto, sendo a primeira de Jiang et al em 2018. Assim como eles, também tentamos demonstrar por meio da análise de dados agrupados que a mutação do EGFR estava diferentemente associada aos subtipos de adenocarcinoma de pulmão, no entanto, adotamos uma revisão mais ampla com modificações metodológicas e em momento distinto.

Entretanto, desconsiderando nossos resultados, percebemos diferenças metodológicas substanciais entre os estudos observacionais que compuseram nossa lista final, que, em conjunto, tornavam-se não apenas inadequados para calcular a prevalência dos subtipos de adenocarcinoma pulmonar, mencionado anteriormente, como também improváveis para os números alcançados refletirem as frequências das mutações na prática diária, especialmente quando se trata de subtipos raros e neoplasias pré-invasivas.

Isso foi sugerido não apenas pelo reconhecimento dos diferentes critérios de recrutamento e inclusão e exclusão, mas também pelos desvios padrão e intervalos mínimo e máximo, mesmo quando ajustados para considerar apenas os estudos válidos para um determinado parâmetro.

Idealmente, os estudos deveriam ser geograficamente e cronologicamente próximos, ter as mesmas estratégias de recrutamento irrestrito e critérios de inclusão e exclusão, usar a mesma classificação histopatológica e relatar os mesmos subtipos e variantes, ser todos prospectivos em termos de análise mutacional e aplicar a mesma metodologia de avaliação genética.

Como já mencionado, outra limitação foi a impossibilidade de qualquer análise de subgrupo, devido ao fato de variáveis como estadiamento TNM e informações clínicas em muitos estudos não estarem relatadas nos subtipos histopatológicos predominantes e/ou no subgrupo mutado.

Conseqüentemente, tais limitações tornam as informações e frequências alcançadas nesta revisão confiáveis tão somente para contribuições em outros estudos, não nos permitindo uma abordagem mais conclusiva. Sem essas, os resultados obtidos em revisão serão mais confiáveis à ponto de, eventualmente comporem algoritmos de testes abrangentes baseados parcialmente no subtipo histopatológico predominante, a ser criado para reduzir os gastos sistemáticos de testes em toda a população, especialmente à vista de que outras terapias-alvo de diferentes genes estão sendo criadas e validadas como parte das principais linhas de tratamento do câncer de pulmão (SOLOMON *et al.*, 2022) (ZHOU *et al.*, 2022, p. 202-233).

Com isso em mente, também hipotetizamos que, para compor uma base de algoritmos e por finalidade um pré-teste modelo de predição de estado mutacional mais preciso e, portanto, realmente relevante, outras variáveis objetivas e razoavelmente reprodutíveis serão necessárias para serem analisadas juntamente aos subtipos predominantes, como a análise radiômica, os estágios tumorais, a imuno-histoquímica e os biomarcadores sanguíneos.

Possivelmente, até mesmo as proporções dos componentes histopatológicos não predominantes podem participar disso, pois, muitos estudos em componentes histopatológicos menores e maiores microdissecados estão sendo feitos, tornando esta revisão, essencialmente patológica, uma pequena parte de um esforço muito maior, uma vez que todos esses dados e ideias não devem ser apenas analisados, mas também aplicados a outras mutações relevantes.

Por maiores que sejam essas especulações, nossa conclusão é que o subtipo histopatológico predominante pode, ainda assim, influenciar as decisões práticas sobre o teste de EGFR, mas não pelos resultados aqui alcançados, havendo a necessidade de estudos com maior homogeneidade e otimização metodológica para determinar a prevalência mutacional necessária para confecção de novas assertivas a respeito do tema.

4 REFERÊNCIAS

CAI, Deng et al. Comparison of clinical features, molecular alterations, and prognosis in morphological subgroups of lung invasive mucinous adenocarcinoma. **OncoTargets and therapy**, v. 7, p. 2127, 2014.

CHEN, Shiqi et al. Clinicopathologic features and prognostic value of epidermal growth factor receptor mutation in patients with pT1a and pT1b invasive lung adenocarcinoma after surgical resection. **Journal of Thoracic Disease**, v. 13, n. 9, p. 5496, 2021.

CHOI, Yeonseok et al. Clinicoradiopathological features and prognosis according to genomic alterations in patients with resected lung adenocarcinoma. **Journal of Thoracic Disease**, v. 12, n. 10, p. 5357, 2020.

HU, Haichuan et al. Oncogenic mutations are associated with histological subtypes but do not have an independent prognostic value in lung adenocarcinoma. **OncoTargets and therapy**, v. 7, p. 1423, 2014.

HUNG, Ming-Szu et al. Comparative analysis of two methods for the detection of EGFR mutations in plasma circulating tumor DNA from lung adenocarcinoma patients. **Cancers**, v. 11, n. 6, p. 803, 2019.

JIANG, Long et al. Association between the novel classification of lung adenocarcinoma subtypes and EGFR/KRAS mutation status: A systematic literature review and pooled-data analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 45, n. 5, p. 870-876, 2019.

KIM, Hyungjin et al. The prognostic implications of EGFR mutation and ALK rearrangement for the long-term outcomes of patients with resected lung adenocarcinomas. **Thoracic Cancer**, v. 10, n. 7, p. 1619-1627, 2019.

KISHIKAWA, Satsuki et al. Diffuse expression of MUC6 defines a distinct clinicopathological subset of pulmonary invasive mucinous adenocarcinoma. **Modern Pathology**, v. 34, n. 4, p. 786-797, 2021.

KOCARNIK, Jonathan M. et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **JAMA oncology**, v. 8, n. 3, p. 420-444, 2022.

LI, Pupu et al. Comparison of clinicopathological features and prognosis between ALK rearrangements and EGFR mutations in surgically resected early-stage lung adenocarcinoma. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 1, p. 61, 2019.

LIU, Ying et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas. **Clinical lung cancer**, v. 17, n. 5, p. 441-448. e6, 2016.

NICHOLSON, Andrew G. et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. **Journal of Thoracic Oncology**, v. 17, n. 3, p. 362-387, 2022.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic reviews**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2021.

SCHABATH, Matthew B.; COTE, Michele L. Cancer progress and priorities: lung cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, v. 28, n. 10, p. 1563-1579, 2019.

SHIM, Hyo Sup et al. Histopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with epidermal growth factor receptor mutations in the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society lung adenocarcinoma classification. **Archives of pathology & laboratory medicine**, v. 135, n. 10, p. 1329-1334, 2011.

SOLOMON, Benjamin J. et al. Post Hoc Analysis of Lorlatinib Intracranial Efficacy and Safety in Patients With ALK-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer From the Phase III CROWN Study. **Journal of Clinical Oncology**, p. JCO. 21.02278, 2022.

SONG, Zhengbo et al. Correlation of EGFR mutation and predominant histologic subtype according to the new lung adenocarcinoma classification in Chinese patients. **Medical oncology**, v. 30, n. 3, p. 1-4, 2013.

TRAVIS, William D. et al. The new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Multidisciplinary Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. **J Thorac Oncol**, v. 6, p. 244-85, 2011.

TRAVIS, William D. The 2015 WHO classification of lung tumors. **Der Pathologe**, v. 35, n. 2, p. 188-188, 2014.

VON ELM, Erik et al. G0tzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Ann Intern Med**, v. 147, n. 8, p. 573-577, 2007.

WANG, Cai-Xia et al. Pulmonary enteric adenocarcinoma: a study of the clinicopathologic and molecular status of nine cases. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 7, n. 3, p. 1266, 2014.

WANG, Danyun et al. Correlation between epidermal growth factor receptor mutation and histologic subtypes or characteristics of computed tomography findings in patients with resected pulmonary adenocarcinoma. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 240, 2018.

ZHAO, Long et al. Clinicopathological, radiographic, and oncogenic features of primary pulmonary enteric adenocarcinoma in comparison with invasive adenocarcinoma in resection specimens. **Medicine**, v. 96, n. 39, 2017.

ZHENG, Difan et al. The prevalence and prognostic significance of KRAS mutation subtypes in lung adenocarcinomas from Chinese populations. **OncoTargets and therapy**, v. 9, p. 833, 2016.

ZHONG, Lin et al. Diagnostic and therapeutic ER β , HER2, BRCA biomarkers in the histological subtypes of lung adenocarcinoma according to the IASLC/ATS/ERS classification. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 51, p. 151700, 2021.

ZHOU, Caicun et al. Sugemalimab versus placebo, in combination with platinum-based chemotherapy, as first-line treatment of metastatic non-small-cell lung cancer (GEMSTONE-302): interim and final analyses of a double-blind, randomised, phase 3 clinical trial. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 2, p. 220-233, 2022.