

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Estudio del comportamiento clínico del cáncer de pulmón no microcítico.

Nuevas mutaciones accionables.

Egilea /Autor:
María Crespo Sainz

Zuzendaria / Director/a:
Jose Ramón Barceló Galindez



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Leioa, 2023ko apirilaren 26a / Leioa, 26 de Abril de 2023

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, siendo el 85% carcinomas de pulmón no microcítico. El comportamiento clínico es variable y depende del tipo histológico pero gran porcentaje de los pacientes tendrá enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. La llegada de las terapias moleculares dirigidas contra oncogenes accionables como BRAF, EGFR, ALK, PD-L1 o ROS1, ha modificado el panorama terapéutico, permitiendo orientar las alternativas terapéuticas de muchos pacientes en la práctica clínica.

Material y métodos: Se revisan 90 casos de CPNM con estudio de biomarcadores realizado por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Basurto desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022. Posteriormente se lleva a cabo una valoración y análisis de las características clínicas de los pacientes.

Resultados: el 44,5% fueron mujeres con una media de edad al diagnóstico de 67 años. El 67,8% de los pacientes debutaron en un estadio IV y el 51% con un ECOG 1. El adenocarcinoma fue el tipo histológico predominante y el 80% poseía historia de tabaquismo, siendo más frecuente en los varones. Respecto al estudio molecular, el 15,5% resultaron tener mutado el gen EGFR, el 6,3% el gen BRAF, el 5,5% positiva la expresión de la proteína ROS-1, el 97,7% negativa para ALK y el 52,2% negativa la expresión de PD-L1. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre EGFR y el sexo o el tabaco mientras que no se halló asociación con el tipo histológico ni entre BRAF y el sexo o el tipo histológico. La supervivencia media fue 392 días, beneficiándose el 59% de al menos una línea de tratamiento sistémico y encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el número de líneas de tratamiento y esta. Entre quienes recibieron tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1, se alcanzó una supervivencia media de 19 meses, con inhibidores de EGFR 23 meses y 13 meses para los inhibidores de ALK.

Conclusiones: Los resultados de la población analizada son congruentes con los datos epidemiológicos, de supervivencia y de tratamiento aportados por otras publicaciones científicas; demostrando como la práctica clínica diaria reproduce los resultados de los estudios clínicos experimentales. Además, se aprecia un aumento de la supervivencia de los pacientes que recibieron tratamientos dirigidos frente a mutaciones accionables.

ABSTRACT

Background: Lung cancer is one of the leading causes of death worldwide, with 85% of cases being non-small cell lung cancer. Clinical behavior is variable and depends on the histological type, but around 40% of patients will have metastatic disease outside the chest at the time of diagnosis. The arrival of targeted molecular therapies against actionable oncogenes such as BRAF, EGFR, ALK, PD-L1 or ROS1, has modified the therapeutic view of subsets driven by oncogenes, allowing for the orientation of therapeutic alternatives for many patients in clinical practice.

Material and methods: We reviewed 90 cases of NSCLC with biomarker testing performed by the Pathology Service of the University Hospital of Basurto from January 1, 2020 to December 31, 2022. Subsequently, a clinical assessment and analysis of patient characteristics was carried out.

Results: 44.5% were women with a mean age at diagnosis of 67 years. 67.8% of patients presented at stage IV and 51% with an ECOG 1. Adenocarcinoma was the predominant histological type and 80% had a history of smoking, being more frequent in men. Regarding molecular testing, 15.5% had EGFR gene mutations, 6.3% had BRAF gene mutations, 5.5% had positive ROS-1 protein expression, 97.7% were negative for ALK and 52.2% were negative for PD-L1 expression. A statistically significant association was found between EGFR and gender or smoking while no association was found with histological type or between BRAF and gender or histological type. The average survival was 392 days, with 59% of patients benefiting from at least one line of systemic treatment and a statistically significant association was found between the number of treatment lines and survival. Among those who received treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors, an average survival of 19 months was achieved, with 23 months for EGFR inhibitors and 13 months for ALK inhibitors.

Conclusions: The results of the analyzed population are consistent with the epidemiological, survival, and treatment data provided by other scientific publications, demonstrating how daily clinical practice reproduces the results of experimental clinical studies. In addition, an increase in the survival of patients who received targeted treatments against actionable mutations is observed.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase, quinasa del linfoma anaplasico
- BRAF: B-Raf proto-oncogen
- CTLA-4: Proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos
- EBUS-TBNA: Aspiración con aguja transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
- FISH: Hibridación fluorescente in situ
- GECP: Grupo Español de Cáncer de Pulmón
- HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- HUB: Hospital Universitario de Basurto
- ICI: Inhibidores del punto de control inmunitario
- IHC: Inmunohistoquímica diagnóstica
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral oncogene, Oncogen viral de sarcoma de rata Kirsten
- MET: gen que codifica para Hepatocyte Growth Factor Receptor
- NGS: Secuenciación de nueva generación
- NSCLC o CPNM: Carcinoma de células no pequeñas o no microcítico
- OSI: Organización sanitaria integrada
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
- PD-1: proteína 1 de muerte celular programada
- PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada
- PET-FDG: Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa
- RM: Resonancia magnética
- RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa
- SCLC o CPM: Carcinoma de células pequeñas o microcítico
- SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica
- SEOM: Sociedad española de Oncología médica
- SUV: Valor de captación estandarizado
- TC: Tomografía computarizada
- TKI: Inhibidor de la tirosina quinasa

INDICE

Resumen

1. INTRODUCCIÓN CÁNCER DE PULMÓN.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.2. FACTORES ETIOLÓGICOS.....	3
1.3. DIAGNÓSTICO.....	3
1.3.1. Clínica	
1.3.2. Pruebas de Imagen	
1.4. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....	6
1.5. ESTUDIO DE BIOMARCADORES.....	7
1.5.1. EGFR	
1.5.2. ALK	
1.5.3. ROS1	
1.5.4. BRAF	
1.5.5. PD-L1	
1.5.6. HER2 y KRAS	
2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
3.1. DISEÑO.....	12
3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	13
3.2.1. Tamaño de la muestra	
3.2.2. Criterios de inclusión en el estudio	
3.2.3. Criterios de exclusión en el estudio	
3.2.4. Criterios de retirada/limitaciones	
3.3. INTERVENCIÓN/PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO.....	14
3.4. ANÁLISIS DE DATOS.....	16
3.5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	17
3.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	17
4. RESULTADOS.....	18
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	18
4.2. ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL GEN EGFR.....	22

4.3. ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL GEN BRAF.....	23
4.4. ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ROS-1.....	25
4.5. ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ALK.....	25
4.6. ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA PD-L1.....	26
4.7. SUPERVIVENCIA.....	26
4.7.1. Supervivencia en función del tipo de tratamiento empleado	
4.7.2. Situación oncológica en función del tipo de tratamiento empleado	
4.7.3. Supervivencia en función del número de líneas de tratamiento sistémico	
4.7.4. Supervivencia en función del tipo de tratamiento sistémico empleado	
4.7.5. Situación oncológica en función del tipo de tratamiento sistémico	
5. DISCUSIÓN.....	31
6. CONCLUSIONES.....	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	37
8. ANEXOS.....	42

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo, siendo el de pulmón uno de los más diagnosticados y la primera causa de muerte por cáncer a nivel global a partir de los 50 años de edad (1).

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (2) en el año 2021, el cáncer fue la segunda causa de muerte en España tras las enfermedades cardiovasculares. Debido al cáncer de tráquea, bronquios y pulmón fallecieron 22.438 personas en España, un 5,8% más que en 2020². Como se aprecia en la **Figura 1**, el cáncer de pulmón, tráquea y bronquios supuso un 12,4% de las defunciones en mujeres y un 24,7% de las defunciones en varones.

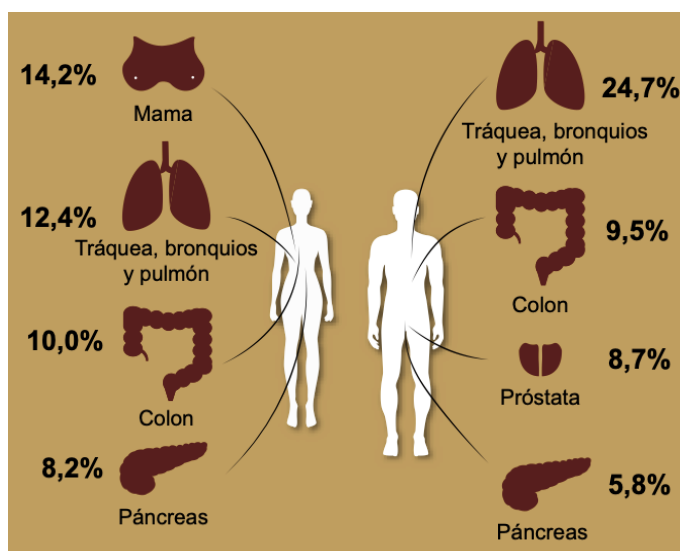


Figura 1. Porcentaje de defunciones por sexo de los principales cánceres en España, 2021 (2). El cáncer de pulmón, tráquea y bronquios ocupa el segundo puesto de incidencia en mujeres y el primero en varones.

El 33% de los cánceres a nivel mundial y hasta el 22% de las muertes por cáncer son atribuibles al tabaco (1). En España, se ha venido produciendo un incremento progresivo del hábito tabáquico en mujeres desde los años 70, siendo fumadores habituales el 23,3% de los varones y el 16,4% de las mujeres (2).

En 2023, se estima que se diagnosticarán 1.958.310 nuevos casos en Estados Unidos, de los cuales 238.340 casos serán atribuibles al cáncer de pulmón y fallecerán 127.070 personas por esta misma causa (**Figura 2**) (3).

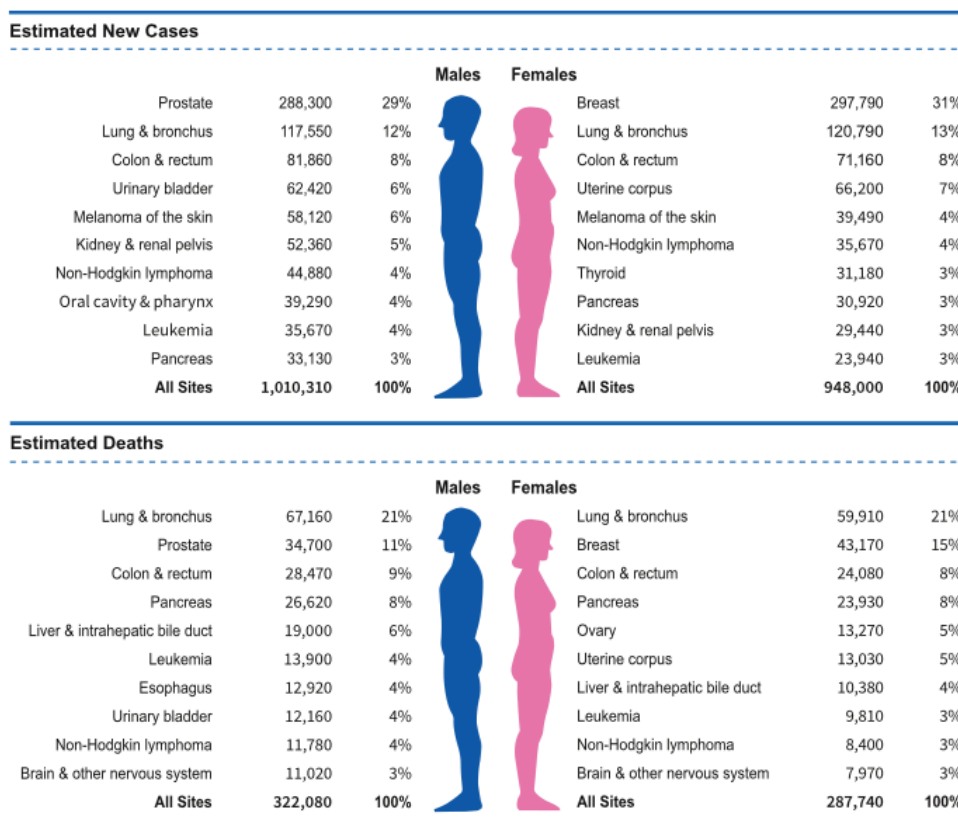


Figura 2. Casos nuevos y muertes estimadas por sexo de los diez principales tipos de cáncer en 2023 (3).

Las estimaciones se redondean al 10 más cercano, y los casos excluyen los cánceres de piel de células basales y de células escamosas y el carcinoma in situ, excepto el de vejiga urinaria. La clasificación se basa en proyecciones modeladas y puede diferir de los datos observados más recientemente.

En países de altos ingresos, las campañas y medidas de salud pública para decrecer el hábito tabáquico han contribuido a mejorar la supervivencia y a reducir la incidencia del cáncer de pulmón, disminuyendo ésta dos veces más rápido en hombres que en mujeres. Además, recientes descubrimientos sobre el desarrollo y la biología de la enfermedad junto con la aplicación de marcadores predictivos y nuevas terapias en mutaciones accionables han mejorado el pronóstico de muchos pacientes (3,4,5).

1.2 FACTORES ETIOLÓGICOS

El tabaco es el principal agente causante de la mayoría de los cánceres de pulmón, existiendo gran evidencia científica que demuestra la relación entre fumar, tanto de manera activa como de manera pasiva, y el cáncer de pulmón (6,7,8,9,10,11).

Las personas fumadoras presentan un riesgo de entre 10 y 30 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón frente a quienes no fuman; siendo el riesgo entre los exfumadores de aproximadamente menos de la mitad que entre los que continúan fumando (7). Esta reducción relativa del riesgo se observa constantemente y aumenta cuanto más tiempo lleva la persona sin fumar; incluso los exfumadores a largo plazo tienen mayor riesgo de cáncer de pulmón que aquellos que nunca fumaron, ya que el riesgo depende del número de cigarrillos que fueron fumados al día y de los paquetes-año de consumo (10).

El humo del cigarrillo también está implicado en el aumento del riesgo de cáncer de pulmón entre los no fumadores, que representan 10-25% de los casos (11,12), siendo también una relación de exposición dosis-dependiente (9,10). Las tasas más altas de tabaquismo pasivo se registran en Europa, el Pacífico occidental y partes del sudeste asiático mientras que las tasas más bajas se encuentran en África (13).

Además, existen otros factores de riesgo implicados como son la exposición al asbesto, níquel, arsénico, radón, hidrocarburos aromáticos policíclicos y la contaminación del aire (8,12).

1.3 DIAGNÓSTICO

El cáncer de pulmón se suele diagnosticar tarde debido a las peculiaridades anatómicas del propio pulmón, en el cual un nódulo puede crecer durante un largo periodo de tiempo sin causar síntomas (14). Una vez que aparecen los síntomas o se localiza la lesión por técnicas de imagen, se debe intentar conseguir una biopsia para así poder realizar un diagnóstico patológico (12).

1.3.1 Clínica

El síntoma más frecuente presente en el cáncer de pulmón es la tos (hasta en un 75%) aunque también son frecuentes la disnea, el dolor de pecho, la pérdida de peso y la hemoptisis (**Tabla 1**). La gran mayoría de pacientes presenta varios de estos síntomas en conjunto al diagnóstico (12,14). Además, también puede haber otros hallazgos asociados, como el síndrome de vena cava superior por la congestión venosa del tórax superior y el síndrome de Horner, causado por un tumor apical que infiltra el ganglio estrellado y el plexo braquial (12).

Signos y síntomas	Rango de frecuencia
Tos	Hasta 75%
Pérdida de peso	Hasta 68%
Disnea	Hasta 60%
Dolor torácico	Hasta 49%
Hemoptisis	Hasta 35%
Dolor óseo	Hasta 25%
Acropaquías	Hasta 20%
Fiebre	Hasta 20%
Debilidad	Hasta 10%
Síndrome vena cava superior	Hasta 4%
Disfagia	Hasta 2%
Estridor	Hasta 2%

Tabla 1. Rango de frecuencias de síntomas y signos iniciales en cáncer de pulmón (14).

En el 75% de los casos el síntoma más frecuente es la tos.

1.3.2 Pruebas de imagen

Normalmente en pacientes que debutan con alguno de los síntomas referidos anteriormente, las primeras pruebas que se realizan suelen ser una radiografía de tórax posteroanterior y otra lateral (12).

Posteriormente, se amplía el estudio con una tomografía computarizada (TC) torácica, la cual permite determinar la forma y el tamaño de las lesiones, localización y su

relación con las estructuras vecinas como los vasos, corazón, pared torácica, esófago, etc. El correcto estudio del mediastino es de vital importancia para un estadiaje adecuado.

Además, teniendo en cuenta que el cáncer de pulmón habitualmente metastatiza al cerebro, es importante realizar un estudio cerebral mediante una resonancia magnética (RM), la cual es más sensible que el TC.

La Tomografía por Emisión de Positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG) se utiliza para proporcionar información sobre la naturaleza metabólica del cáncer de pulmón y sus posibles lesiones asociadas (metástasis e invasión linfoidal). Se ha establecido un valor de captación estandarizado (SUV) máximo de FDG de 2,5 para diferenciar los tumores benignos de los tumores malignos.

La aspiración con aguja transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA) está indicada en la obtención de muestras de masas peribronquiales, ganglios hiliares o mediastínicos y otros tumores del mediastino para la realización de pruebas histológicas, inmunohistoquímicas y moleculares. En cambio, para las lesiones periféricas cuando la broncoscopia arroja un resultado negativo, la biopsia por aspiración con aguja transtorácica es el procedimiento diagnóstico de elección.

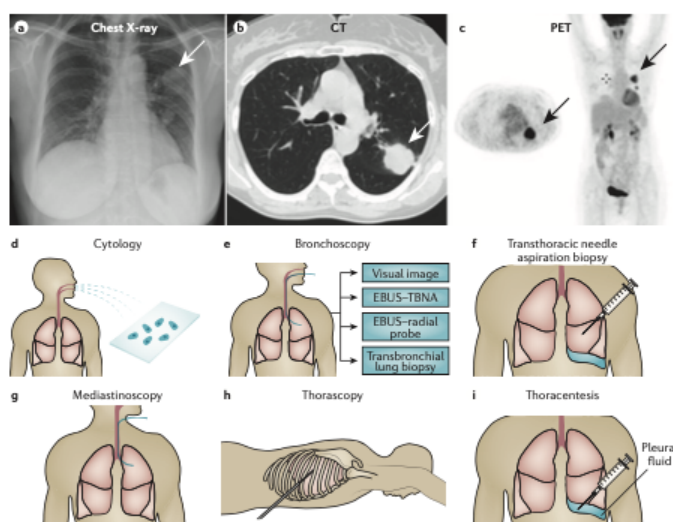


Figura 3. Diagnóstico de cáncer de pulmón (12). Radiografía de tórax (a), tomografía computarizada (b) y tomografía por emisión de positrones (c) que muestra el tumor de pulmón (flechas). Representaciones esquemáticas de diferentes técnicas (partes d-i) que se utilizan para obtener una muestra de tumor.

1.4 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

En términos generales atendiendo a su histología, el cáncer de pulmón se ha clasificado tradicionalmente en dos tipos (**Figura 2**) (15,16):

- Carcinoma de células no pequeñas o no microcítico (NSCLC o CPNM): representa el 85 % del total de nuevos diagnósticos. Dentro de las clasificaciones de NSCLC, se subdivide en:
 - Adenocarcinoma o formador de glándulas (78%): se trata del tipo histológico más frecuente, el cual suele aparecer en la periferia del pulmón siendo unifocal o multifocal.
 - Carcinoma de células escamosas (18%): normalmente ubicado de forma central, afectando a vías respiratorias principales, pudiendo ser queratinizante o no queratinizante.
 - Carcinoma de células grandes y otros (4%).
- Carcinoma de células pequeñas o microcítico (SCLC o CPM): representa el 15% de los nuevos casos diagnosticados y clínicamente es el más agresivo. A menudo se presenta combinado con un NSCLC y aproximadamente el 60-70% de los pacientes tienen enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.

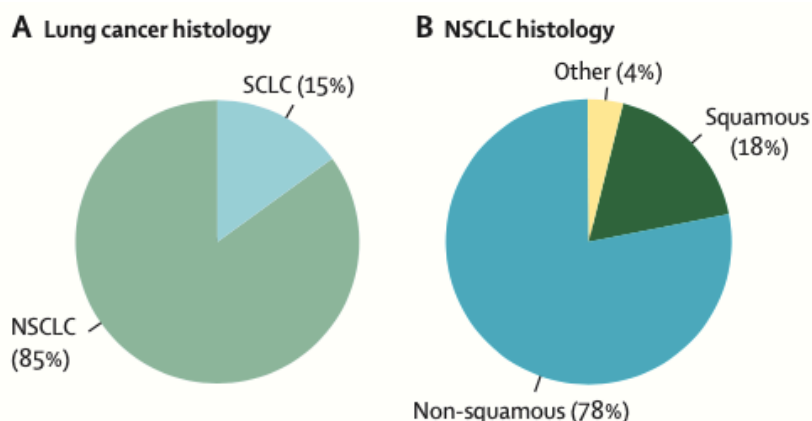


Figura 4. Histología del cáncer de pulmón (16). El cáncer de pulmón se clasifica en SCLC y en NSCLC (A), que a su vez se subdivide en histología escamosa y no escamosa (B).

Esta clasificación patológica del cáncer de pulmón se está adaptando continuamente, utilizando terminologías y criterios específicos para distinguir el carcinoma de células escamosas del adenocarcinoma, particularmente en tumores pobremente diferenciados. Determinar el subtipo histológico exacto de cáncer de pulmón ha adquirido más importancia en los últimos años, debido al auge de agentes terapéuticos disponibles para subtipos específicos (12).

El nuevo paradigma de clasificación de NSCLC se caracteriza además por subconjuntos definidos molecularmente que se pueden accionar con terapias dirigidas. Las pruebas moleculares para mutaciones de EGFR, reordenamientos de ALK y ROS1 y mutaciones de BRAF V600E ahora se recomiendan para todos los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado recién diagnosticado (11).

1.5 ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN NSCLC

La mayoría de los pacientes con NSCLC son diagnosticados en etapas avanzadas, donde la quimioterapia, aunque se trata del mejor tratamiento hasta la fecha, tiene efectos secundarios y toxicidad (17). En los últimos años, el descubrimiento de dianas accionables está permitiendo el uso de terapias dirigidas e inmunoterapia, transformando el manejo y las opciones terapéuticas para los pacientes (11,18).

No obstante, la cirugía y la radioterapia siguen siendo opciones importantes en el enfoque de tratamiento multimodal. Además, el uso de terapias dirigidas sigue siendo un desafío debido a la resistencia terapéutica en la enfermedad avanzada (11).

Los principales biomarcadores a estudio son:

1.5.1 EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor de tirosina quinasa que está implicado en la mayoría de vías de proliferación celular, ejerciendo su función en las vías RAS-RAF-MAPK- MEK, PI3K-AKT-mTOR and STAT.

Las mutaciones activadoras en el gen del EGFR se encuentran entre las alteraciones oncogénicas más frecuentes en el NSCLC, en aproximadamente el 10-16 % de los

casos y ocurriendo con mayor frecuencia entre los pacientes con adenocarcinoma, no fumadores, jóvenes, asiáticos y de sexo femenino (18,19).

En este subgrupo, las mutaciones más frecuentes afectan al exón 19, seguido de mutaciones puntuales en el exón 21. Ambas están directamente relacionadas con la sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) (11,18).

Actualmente existen varios TKI para el tratamiento del NSCLC avanzado con mutaciones activadoras de EGFR, siendo las opciones de tratamiento de primera línea establecidas. Erlotinib y Gefitinib (TKIs de primera generación), Afatinib y Dacomitinib (segunda generación) y Osimertinib (tercera) han demostrado superioridad respecto a la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida en comparación con la quimioterapia basada en platino.

Sin embargo, con el paso del tiempo en tratamiento es habitual el desarrollo de mutaciones de resistencia. Aproximadamente el 50-60% de estos pacientes presentarán durante su evolución diversos mecanismos de mutación, siendo la T790M la causa más frecuente de mutación adquirida, seguida por amplificación de gen MET y transformación en tumor de células pequeñas (11,18).

Como posible solución para vencer esta resistencia adquirida, fueron desarrollados los TKI de tercera generación (Osimertinib) que inhiben tanto la población T790M wild type así como la mutada (11).

En cuanto al diagnóstico de mutaciones EGFR, las recomendaciones establecen la posibilidad de utilizar cualquier muestra citológica con buena conservación y adecuada celularidad y el uso de técnicas de gran sensibilidad como método preferente. Los mecanismos de resistencia adquirida deben controlarse mediante biopsia tumoral o biopsia líquida (18).

1.5.2 ALK

La quinasa del linfoma anaplásico o ALK es un receptor de tirosina quinasa transmembrana que, está formado por un dominio de unión a ligando extracelular, uno transmembrana y un dominio de tirosina quinasa intracelular. En el 2-5% de los NSCLC avanzados, existe un reordenamiento de ALK. Se encuentran con mayor frecuencia en mujeres con o sin hábito tabáquico y en jóvenes. En cuanto a la evolución

clínica, suelen ser tumores agresivos que se presentan con metástasis en hígado, serosas y cerebro y se asocian a menudo a eventos tromboembólicos (18).

Existen 5 inhibidores de la tirosina quinasa de ALK aprobados: Crizotinib (primera generación), ceritinib, alectinib y brigatinib (segunda generación) y lorlatinib, de tercera generación que han demostrado superioridad con respecto a la quimioterapia en primera línea (11, 18).

En la actualidad, los inhibidores de tirosina quinasa ALK específicos mejoran los resultados, incluyendo la supervivencia y llegando a superar la mediana de supervivencia los 5 años (18).

No obstante, después de la resistencia a inhibidores de la tirosina quinasa ALK, las alternativas de tratamiento resultan limitadas. Lorlatinib es la mejor opción en cuanto a eficacia, particularmente en pacientes con la mutación ALK G1202R (11). Una vez que se agotan los inhibidores de la tirosina quinasa ALK., la quimioterapia sigue siendo el gold estándar (11,19).

Para realizar pruebas de detección de reordenamiento ALK, se deben incluir los adenocarcinomas, los carcinomas escamosos en pacientes menores de 50 años con ninguna o poca exposición tabáquica y los carcinomas con evidencia no escamosa como principales tipos histológicos a estudio (18).

Además, los métodos clave son la inmunohistoquímica diagnóstica (IHC), la hibridación fluorescente in situ (FISH) y la secuenciación de nueva generación (NGS), resultando la IHC el método más rentable, fiable y rápido para detectar estas fusiones (18).

1.5.3 ROS1

El oncogén ROS1 forma parte del subgrupo de genes de receptores de insulina tirosina quinasa y se encuentra en el 2,5% de pacientes con adenocarcinoma de pulmón, más frecuentemente en aquellos que tienen células en anillo de sello y un componente sólido (18,19).

Existen varias alternativas para el tratamiento del NSCLC estadio IV con reordenamiento ROS1. Por un lado, se encuentran las terapias dirigidas con los

inhibidores de la tirosina quinasa ROS positivo: crizotinib, lorlatinib, entrectinib. (11,18, 19) y además, para líneas de tratamiento tardías, están disponibles los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) aunque su eficacia no está clara (19).

En pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio avanzado, se recomienda llevar a cabo el estudio del reordenamiento ROS1, independientemente de las características clínicas. En cambio, en el carcinoma de células escamosas tan solo se recomienda en fumadores bajos o leves (18).

Actualmente existen tres técnicas para su estudio: inmunohistoquímica, FISH y técnicas moleculares como NGS y PCR de transcripción inversa (RT-PCR).

Generalmente se usa IHC como método de detección y FISH o NGS como confirmación de los casos positivos (18).

1.5.4 BRAF

Las mutaciones del protooncogén B-Raf (BRAF) aparecen en un 2% de los cánceres de pulmón, mayoritariamente en adenocarcinomas, sobre todo del tipo papilar. Concretamente, BRAFV600E (Val600Glu) es la mutación más frecuente y predomina en mujeres y en fumadores (18,19).

Tanto en casos de NSCLC no tratado previamente como en aquellos pacientes con resistencia a la mutación BRAF V600E, los inhibidores de BRAF han demostrado eficacia antitumoral (19).

Dabrafenib y Trametinib han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), al evidenciar la eficacia en ensayos clínicos de fase II (18). No obstante, en España no se encuentran financiados por el Sistema Nacional de Salud para el NSCLC con mutación v600 de BRAF (20).

En la práctica clínica, el tratamiento de primera línea debería ser la terapia dirigida para BRAF y el uso de quimioinmunoterapia si ésta no se encuentra disponible.

A día de hoy, para identificar las mutaciones BRAF se puede utilizar cualquier método de PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con calidad y sensibilidad adecuadas (18).

1.5.5 PD-L1

La expresión de PD-L1 en las células tumorales es un biomarcador que se usa para dirigir las opciones de tratamiento con anticuerpos anti-PD-L1 (ligando 1 de muerte celular programada) o anti-PD-1 (proteína 1 de muerte celular programada) en pacientes con NSCLC. Normalmente existe una relación positiva entre la expresión de este biomarcador y la probabilidad de respuesta al bloqueo de la vida PD-1 aunque puede no ser así en todos los casos. Esto puede depender de varios factores del propio huésped, del tumor o incluso factores clínicos. Dicho biomarcador debe estudiarse en todos los pacientes con NSCLC avanzado recién diagnosticado y así poder valorar el enfoque terapéutico más adecuado (18).

En los últimos 15 años, los inhibidores de PD-1/PD-L1, los ICI y los bloqueadores de la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) han mostrado ser eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas. Más recientemente, el bloqueo de PD-1/PD-L1 también ha demostrado ser eficaz en el contexto adyuvante y neoadyuvante en pacientes con enfermedad temprana.

La prueba de PD-L1 se basa en IHC, siendo actualmente la única prueba predictiva validada. La expresión de PD-L1 se clasifica en función del porcentaje de células tumorales con tinción parcial o total de la membrana de cualquier intensidad.

1.5.6 HER2 y KRAS

Además de estas cinco determinaciones biomoleculares, que son las contempladas en la muestra del estudio, existen otras como por ejemplo HER2 y KRAS, que a día de hoy son relevantes pero que, en el período investigado, no se contaba con terapias disponibles con indicación terapéutica para el cáncer de pulmón no microcítico.

Las mutaciones y las amplificaciones del HER2 se incluyen dentro de las alteraciones de HER2, siendo cada una de estas detectada en aproximadamente un 2-5 % de adenocarcinomas (19). Se relacionan con pacientes no fumadores, mujeres y adenocarcinomas. Estas mutaciones, sin tener en cuenta el tipo o si hay sobreexpresión/amplificación, son los mejores indicadores para terapias antiHER2

como trastuzumab o deruxtecan. El método idóneo para evaluar el estado de HER-2 es la NGS basada en ARN o ADN en comparación a IHC y FISH (18).

Por otro lado, las mutaciones de KRAS representan el 25% de los casos de pacientes con NSCLC avanzado, siendo las mutaciones más frecuentes. Se pueden encontrar en todos los subtipos de adenocarcinomas e incluso en el 5% de los carcinomas escamosos (18,19). Durante años las mutaciones oncogénicas de KRAS en NSCLC han sido difíciles de atacar y han permanecido sin terapias efectivas. No obstante, recientemente se han desarrollado varios inhibidores frente a KRAS G12C como Sotorasib y Adagrasib, que han demostrado ser efectivos en ensayos de fase II y que han sido aprobados por la FDA. Para identificar KRAS, la técnica que suele ser usada es la PCR, aunque no se recomienda su detección aislada, sino que se debería incluir en la NGS.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal:

Describir y valorar las diferentes características clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico atendidos en el Hospital Universitario de Basurto desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022 con estudio de biomarcadores.

Objetivos Específicos:

1. Analizar la distribución de biomarcadores BRAF, EGFR, ALK, PD-L1 y ROS1 en la muestra a estudio.
2. Analizar los tratamientos administrados según subgrupos.
3. Analizar la supervivencia global y por subgrupos en función del tratamiento administrado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. El análisis se ha basado en una valoración de las características clínicas de los pacientes con NSCLC con mutaciones

accionables estudiadas por el Servicio de Anatomía Patológica desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022.

3.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Para el estudio se han incluido un total de 90 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico, tanto con estudio de mutaciones de los genes EGFR y NRAS/BRAF como con estudio de expresión inmunohistoquímica de las proteínas ALK, ROS1 y PD-L1.

3.2.1 Tamaño de la muestra

Se han encontrado 129 determinaciones moleculares de biopsias y citologías de masas, adenopatías, sangre y líquido pleural pertenecientes a 90 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico, estudiadas por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Basurto (HUB) desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022, véase **Tabla 2**.

Número de determinaciones	Número de pacientes
x1	69
x2	8
x3	9
x4	3
x5	1

Tabla 2. Número de pacientes y determinaciones realizadas entre 2020 y 2022. La gran mayoría de los pacientes tan sólo precisaron una determinación molecular durante este periodo de tiempo.

3.2.2. Criterios de inclusión en el estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico en los cuales se haya realizado un estudio de biomarcadores (EGFR, ALK, ROS, BRAF, KRAS, PD-L1) entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2022.

3.2.3. Criterios de exclusión en el estudio

Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico en los cuales se haya realizado un estudio de biomarcadores entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2022, que haya resultado incompleto por muestra insuficiente o de resultado indeterminado. Además, también se vieron excluidos aquellos pacientes que hayan rechazado facilitar sus datos para uso científico o investigador.

3.2.4. Criterios de retirada/limitaciones

Dado que tanto la determinación de mutaciones de los genes accionables como el estudio de expresión inmunohistoquímica de las proteínas son estudios moleculares relativamente recientes y teniendo en cuenta que se recogerán los datos de la población atendida en el Hospital Universitario de Basurto, no es esperable un gran tamaño muestral.

En algunos pacientes con CNPM puede ser necesaria la realización de varios estudios moleculares para concretar el diagnóstico, a medida que avanza la enfermedad o si ésta reaparece. Por lo tanto, de cara a la creación de la base de datos del proyecto, se tuvo en cuenta la posible ejecución de más de una biopsia o citología para determinar biomarcadores en un mismo paciente debido al trascurso de su enfermedad.

3.3. INTERVENCIÓN/PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Las variables a estudio que fueron recogidas, se clasificaron en variables cualitativas y cuantitativas (véase **Tabla 3**) y se definieron como:

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Estudio de biomarcadores EGFR, BRAF, ALK, ROS1, PD-L1 Sexo Situación oncológica Tipo de diagnóstico histológico Estadaje del cáncer al diagnóstico Hábito tabáquico Número de líneas de tratamiento ECOG al diagnóstico	Edad al diagnóstico Supervivencia global

Tabla 3. Clasificación de las variables recogidas. Las variables a estudio se dividen entre variables cualitativas y cuantitativas.

a) Variables cuantitativas:

- **Edad:** registrada en años mediante valores absolutos al momento del diagnóstico.
- **Supervivencia global:** se recogieron las fechas tanto de diagnóstico como de defunción/última visita. Se calculó la diferencia entre dichas fechas para así poder determinar la supervivencia global en días.

b) Variables cualitativas:

- **Estudio de mutaciones de los genes EGFR y NRAS/BRAF,** que se definieron como “mutado”, “no mutado” o “no realizado”.
- **Estudio de expresión inmunohistoquímica de las proteínas ALK y ROS1,** que resultaron “positivo”, “negativo” o “no realizado”.
- **Estudio de PD-L1,** etiquetado como “no realizado”, “expresión menor de 1%”, “expresión entre 1 y 30 %”, “expresión entre 31 y 60 %” y “expresión mayor de 60 %”.
- **Sexo:** establecido como hombre o mujer.
- **Situación oncológica:** clasificado como fallecimiento o exitus y última consulta de alta o seguimiento.
- **Diagnóstico histológico:** se registró en base al análisis histopatológico de la muestra, emitido por el servicio de Anatomía Patológica y definido como “Adenocarcinoma”, “Carcinoma poco diferenciado”, “Rasgos sarcomatoides” y “Carcinoma de células escamosas”.
- **Estadía del cáncer de pulmón:** se definió en base al Sistema de estadificación internacional para el cáncer de pulmón, distinguiendo 4 estadios: estadios I y II o enfermedad localizada, estadio III o enfermedad localmente avanzada y estadio IV o enfermedad metastásica (**véase anexo II**).
- **Hábito tabáquico:** se clasificó en “no fumador” (aquellos pacientes que declararon no fumar en el momento del diagnóstico, que no lo habían hecho nunca o que podían ser considerados fumadores pasivos), “exfumador”

(aquellos que habían fumado en el pasado durante largos períodos de tiempo) o “fumador habitual” (aquellos que en el momento del diagnóstico fumaban algún tipo de tabaco de manera continuada).

- **Tratamiento recibido:** se clasificaron los pacientes en función del tipo de tratamiento y del número de líneas de tratamiento sistémico recibido para enfermedad avanzada y/o metastásica, pudiendo ser “cuidados paliativos”, “radioterapia/cirugía”, “una línea”, “dos líneas”, “tres líneas” o “cuatro líneas” (Para visualizar el tratamiento del cáncer de pulmón, véase anexo III).
- **Escala Eastern Cooperative Oncology Group o ECOG:** tiene como principal función objetivar la calidad de vida del paciente, valorando la evolución de las capacidades del mismo en su vida diaria y el mantenimiento de su autonomía. Se trata de una escala relevante de cara a la valoración de las alternativas terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad.

ECOG	Condición
0	Asintomático, actividad normal
1	Sintomático, puede deambular
2	Encamado < 50 % día, asistencia mínima
3	Encamado > 50 % día, asistencia notable
4	Encamado todo el día, gravemente limitado
5	Fallecido

Tabla 4. Escala ECOG (24). Diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos en 1982 y validada por la Organización Mundial de la Salud. Clasifica a los pacientes en 6 categorías, en función de su calidad de vida.

3.4. ANÁLISIS DE DATOS

El conjunto de datos fue recogido en una tabla en Microsoft Office Excel anonimizada, que posteriormente se exportó para realizar el análisis estadístico de los datos obtenidos mediante una nueva base de datos en el software estadístico IBM SPSS v29.

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas, se utilizaron los porcentajes (%) y las frecuencias (n) principalmente mientras que, para las variables cuantitativas, se calculó la media (\bar{X}) o mediana en el caso de distribuciones de datos no normales, desviación estándar (DE), la moda y los percentiles.

Las comparaciones en las variables categóricas se realizaron mediante la prueba de Chi² de Pearson o el test exacto de Fisher; para las cuantitativas se empleó la prueba t de Student o la prueba de los rangos de Mann-Whitney, según corresponda. Se consideraron estadísticamente significativos los valores $p < 0,05$.

3.5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Como primera toma de contacto, se consultaron tanto la guía de práctica clínica del cáncer de pulmón no microcítico de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* como la guía de la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, las cuales fueron proporcionadas por el Dr. Ramón Barceló Galindez.

La principal fuente de información de este estudio fue la plataforma de búsqueda Pubmed. Se realizó una búsqueda utilizando las palabras clave “*Non-small cell lung cancer*”, “*biomarkers*” y “*targeted therapies*”. De esta búsqueda se seleccionaron los artículos que mejor se adecuaban a la temática de este estudio, teniendo en cuenta el índice de impacto y cuartiles de cada una de las revistas donde fueron publicadas.

Entre las revistas seleccionadas, destacan *Journal of the National Cancer Institute*, *Lancet*, *Cancer Treatment Reviews* y *The New England Journal of Medicine*.

Además, se ampliaron los resultados a través de otras fuentes complementarias como la página web oficial de la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*, de *Osakidetza*, de la *SEOM* y del *Instituto Nacional de Estadística (INE)*, entre otras.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue sometido a la aprobación previa del Comité de Ética de la Investigación de la OSI Bilbao Basurto, cuya solicitud favorable se adjunta como anexo.

El estudio fue elaborado respetando los principios establecidos en la declaración de Helsinki (1964) última versión Fortaleza, Brasil 2013, y La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se garantiza el cumplimiento de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 3/2018,

de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a libre circulación de estos datos (Reglamento General de Protección de Datos).

Tratamiento de los Datos

Para garantizar la confidencialidad de los datos, el investigador Ramón Barceló Galindez accedió a los datos de la historia clínica (Vitropath, Osabide Global, Presbide, etc.). Posteriormente, tras la extracción de los datos y variables necesarias para desarrollar este proyecto, se creó una base de datos anonimizada Excel en la que no es posible la identificación de paciente alguno; además de otro archivo Excel (bajo contraseña) donde se mantendrá la equivalencia entre los datos identificativos del paciente (CIC, NHC, etc.) y un código de paciente ficticio específico para este estudio; sólo este investigador tendrá acceso a este archivo. El resto del equipo investigador sólo tendrá acceso y tratará la base de datos anonimizada.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo y no ser posible el contacto con todos los pacientes, se solicitó la exención de informar a los pacientes sobre el estudio y solicitarles su consentimiento informado.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

En el período de estudio, desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022, el servicio de Anatomía Patológica del HUB realizó el estudio de biomarcadores EGFR, BRAF, ALK, ROS1 y PD-L1 a 90 pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Del total de 90 pacientes con NSCLC estudiados, 50 fueron hombres y 40 fueron mujeres. La media de edad fue 67,28 años con una desviación estándar de 10,97 y la moda, 59 años. El paciente más longevo incluido en el estudio tenía 91 años y el más joven, 35 años (**Figura 5**).

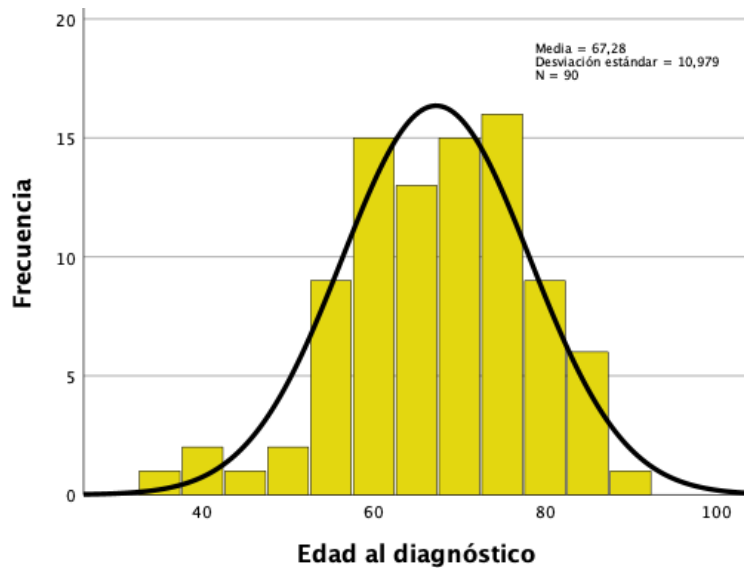


Figura 5. Edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de NSCLC. Se aprecia como la media de edad fue 67,28 años con una desviación estándar de 10,97.

En la población general, el diagnóstico del cáncer de pulmón suele ser tardío y la mayoría de pacientes debutan en un estadio IV. En la muestra a estudio (**Figura 6**), 10 pacientes se encontraban en un estadio I (11,1%), 6 pacientes en un estadio II (6,7%), 13 pacientes en un estadio III (14,4%) y 61 pacientes fueron diagnosticados en un estadio IV o metastásico (67,8%).

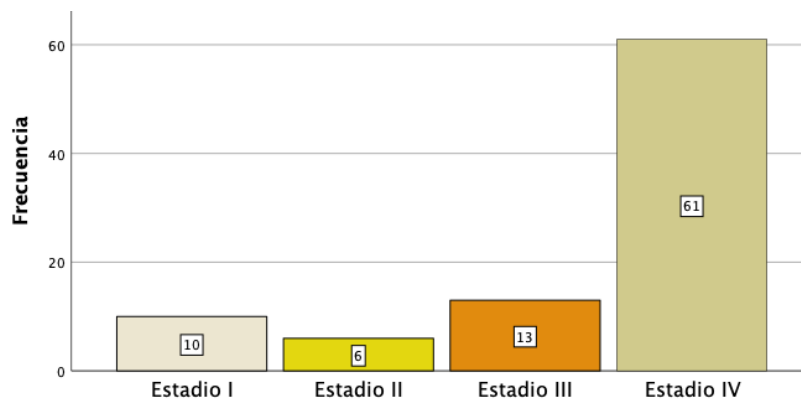


Figura 6. Estadio del NSCLC al diagnóstico. La gran mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en estadio IV o diseminado (61 pacientes).

Aproximadamente la mitad de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraban en un grado 1 de la escala de estado funcional o ECOG, concretamente 46 pacientes (51,1%) (véase **Figura 7**).

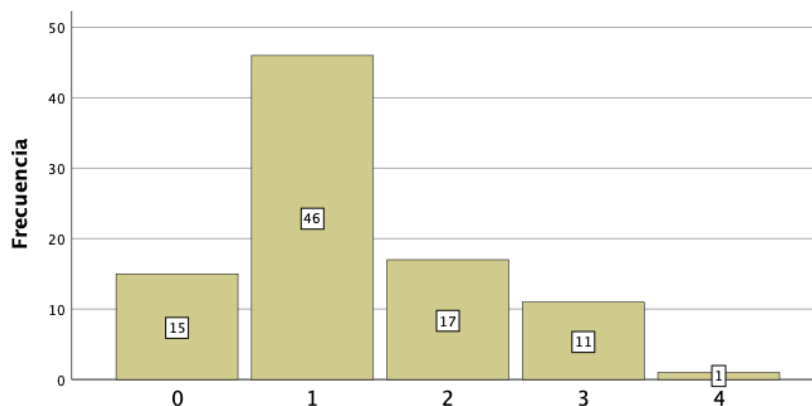


Figura 7. Escala ECOG al diagnóstico. Se identifica como 15 pacientes se encontraban en un grado 0 (16,66%), 46 pacientes en un grado 1 (51,11%), 17 pacientes en un grado 2 (18,88%), 11 pacientes en un grado 3 (12,22%) y tan sólo 1 paciente en un grado 4 (1,11%).

El adenocarcinoma fue el tipo histológico predominante: 56 pacientes respecto al total de diagnósticos (62,2%); seguido por 31 pacientes con carcinoma poco diferenciado (34,4%), 2 pacientes con carcinoma de células escamosas (2,2%) y 1 paciente con carcinoma de rasgos sarcomatoides (1,1%), como se aprecia en la **Figura 8**.

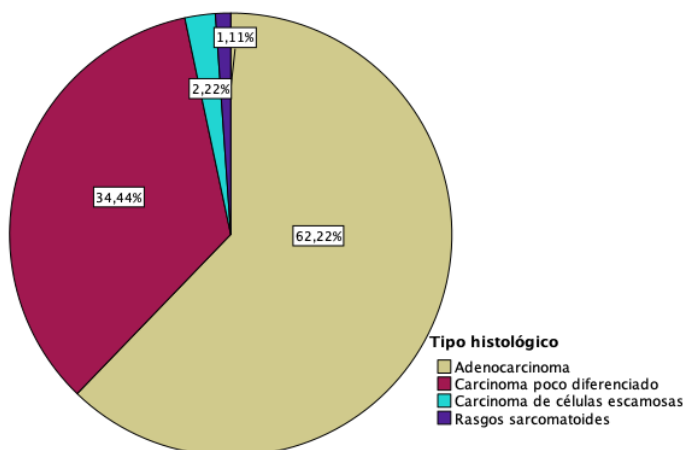


Figura 8. Clasificación histológica al diagnóstico. El tipo histológico predominante es el Adenocarcinoma (62,22%), seguido por el Carcinoma poco diferenciado (34,44%).

El tabaco juega un papel importante en el cáncer de pulmón, por lo que se recogió la frecuencia del tabaquismo en los sujetos del estudio. El 80% de los pacientes poseían historia de hábito tabáquico: 29 eran fumadores en activo y 43 exfumadores mientras que sólo 18 no habían fumado nunca (**Figura 9**).

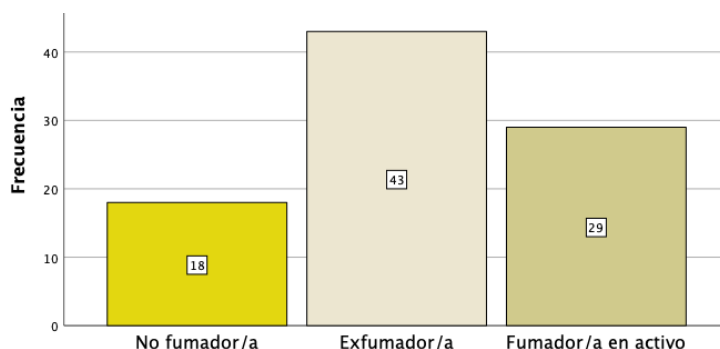


Figura 9. Hábito tabáquico al diagnóstico. En la muestra, 18 de los pacientes no eran fumadores (20%) mientras que 72 pacientes (80%) mantenían historia de hábito tabáquico.

Además, dado que el tabaco es una práctica fuertemente condicionada por el sexo, se desglosó el hábito tabáquico en función de éste (véase **Figura 10**). En los sujetos a estudio, 3 hombres no habían fumado nunca frente a 15 mujeres, 26 hombres frente a 17 mujeres eran exfumadores y 21 hombres frente a 8 mujeres seguían fumando al diagnóstico. Al igual que en la población general, el tabaquismo es más frecuente entre los varones, quienes 47 de ellos fuman o han fumado en algún momento de su vida. Tanto el test de Fisher como Chi-cuadrado de Pearson describieron una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre el tabaquismo y el sexo.

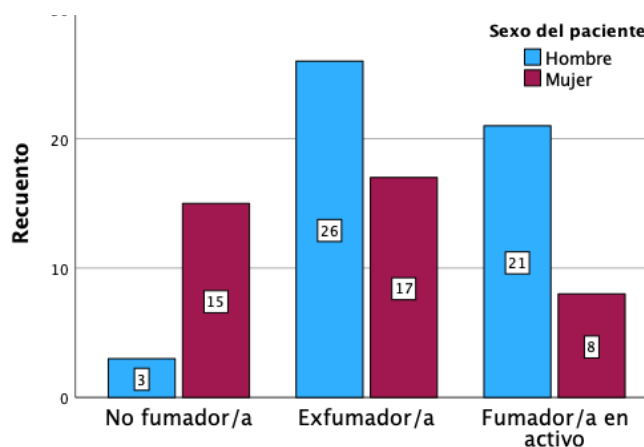


Figura 10. Hábito tabáquico al diagnóstico en función del sexo. En los sujetos a estudio, 3 hombres no habían fumado nunca frente a 15 mujeres, 26 hombres frente a 17 mujeres eran exfumadores y 21 hombres frente a 8 mujeres seguían fumando al diagnóstico.

4.2 ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL GEN EGFR

Con respecto al estudio molecular, 76 pacientes resultaron no tener mutación para el gen EGFR (84,44% de los casos) mientras que en los 14 restantes (15,56%) el gen sí resultó mutado, véase **Figura 11**.

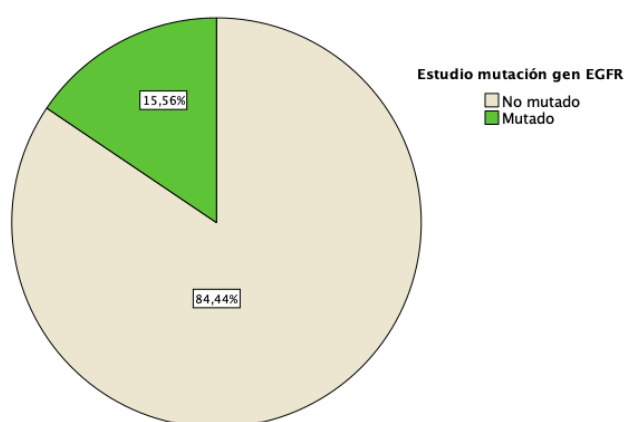


Figura 11. Estudio de mutación del gen EGFR. El 15,56 % de los pacientes poseía mutado el gen EGFR.

La mayoría de las personas con mutación positiva para EGFR eran mujeres (N=11) como se aprecia en la **Tabla 5**. Se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p=0.00$) entre la mutación y el sexo; con un valor Chi-cuadrado de Pearson de 7,82.

		Sexo del paciente		Total
		Hombre	Mujer	
Estudio mutación gen EGFR	No mutado	47	29	76
	Mutado	3	11	14
Total		50	40	90

Tabla 5. Frecuencias cruzadas entre el estudio de mutación del gen EGFR y el sexo del paciente.

Entre los pacientes con mutación del EGFR, 6 habían fumado o fumaban en el momento del diagnóstico frente a 8 que nunca habían fumado; en cambio 66 personas fumadoras y 10 no fumadoras permanecían sin mutación (**Tabla 6**). La prueba exacta de Fisher determinó una asociación estadísticamente significativa ($p=0.01$) entre el hábito tabáquico y el estudio mutacional, siendo estas dependientes entre sí.

		Hábito tabáquico		Total
		No	Si	
Estudio mutación gen EGFR	No mutado	10	66	76
	Mutado	8	6	14
Total		18	72	90

Tabla 6. Frecuencias cruzadas entre el estudio de mutación del gen EGFR y el hábito tabáquico del paciente.

El Adenocarcinoma es el subtipo más frecuente entre quienes padecen mutación positiva para EGFR (**Tabla 7**). Al emplear tanto la prueba Chi-cuadrado de Pearson ($p= 0.17$) como el test de Fisher ($p=0.235$), no se halló una asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y la mutación de EGFR; probablemente atribuido al escaso tamaño de la muestra (N demasiado pequeña).

		Tipo histológico		Total
		Otros	Adenocarcinoma	
Estudio mutación gen EGFR	No mutado	31	45	76
	Mutado	3	11	14
Total		34	56	90

Tabla 7. Frecuencias cruzadas entre el estudio de mutación del gen EGFR y el tipo histológico.

4.3 ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DEL GEN BRAF

En el estudio de mutación para el gen BRAF, 6 pacientes resultaron tener mutado el gen (6,67% de los casos) mientras el gen no resultó mutado en 84 (93,33%), véase **Figura 12**.

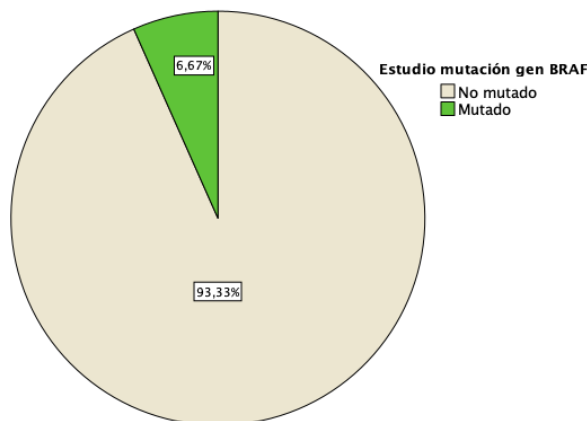


Figura 12. Estudio de mutación del gen BRAF. La mutación resultó positiva para 6 pacientes (6,67%).

Se encontraron tanto 3 mujeres como 3 hombres con mutación positiva para BRAF, como se aprecia en la **Tabla 8**, sin poder demostrar una asociación estadísticamente significativa mediante el test de Fisher ($p=1.00$) entre la mutación y el sexo.

		Sexo del paciente		Total
		Hombre	Mujer	
Estudio mutación gen BRAF	No mutado	47	37	84
	Mutado	3	3	6
Total		50	40	90

Tabla 8. Frecuencias cruzadas entre el estudio de mutación del gen BRAF y el sexo.

Se observaron 6 personas con mutación BRAF positiva que habían fumado o fumaban en el momento del diagnóstico (**Tabla 9**), mientras que 66 personas fumadoras y 18 no fumadoras permanecían sin mutación. Tampoco se pudo demostrar una asociación estadísticamente significativa mediante el test de Fisher ($p=0.34$) entre la mutación y el tabaco.

		Hábito tabáquico		Total
		No	Si	
Estudio mutación gen BRAF	No mutado	18	66	84
	Mutado	0	6	6
Total		18	72	90

Tabla 9. Frecuencias cruzadas entre el estudio de mutación del gen BRAF y el tabaco.

Del total de 6 mutaciones BRAF positivas, 4 pacientes tenían adenocarcinoma como diagnóstico histológico frente a 2 pacientes que presentaban carcinoma poco diferenciado, véase **Tabla 10**. Al emplear el test de Fisher ($p=1.00$), no se halló una asociación estadísticamente significativa entre el tipo histológico y la mutación de BRAF.

		Tipo histológico		Total
		Otros	Adenocarcinoma	
Estudio mutación gen BRAF	No mutado	32	52	84
	Mutado	2	4	6
Total		34	56	90

Tabla 10. Frecuencias cruzadas entre el estudio de mutación del gen BRAF y el tipo histológico.

4.4 ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ROS-1

La expresión inmunohistoquímica de proteína ROS-1 fue positiva en 5 casos (5,56%) y negativa en la gran mayoría, 85 casos (94,44%) como puede apreciarse en la **Figura 13**.

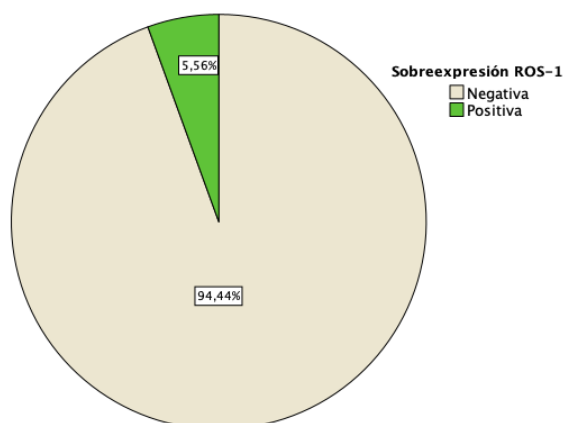


Figura 13. Estudio de sobreexpresión de la proteína ROS-1. Fue positiva en 5 pacientes con NSCLC (5,56%).

4.5 ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA ALK

La expresión inmunohistoquímica de proteína ALK fue negativa en la gran mayoría de casos, 88 pacientes (97,78%) y positiva en tan sólo 2 casos (2,22%) véase **Figura 14**.

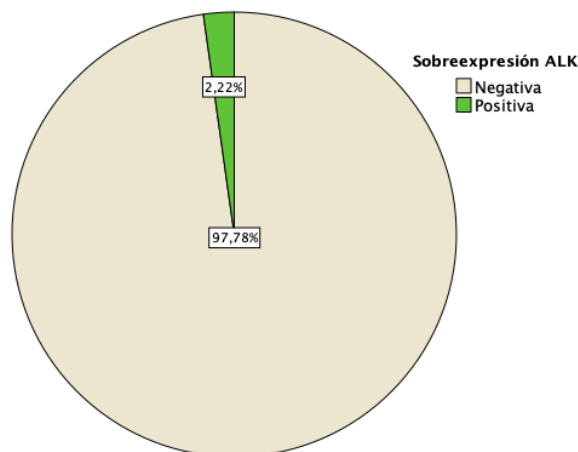


Figura 14. Estudio de sobreexpresión de la proteína ALK. Resultaron 2 casos positivos de 90 pacientes.

4.6 ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA PD-L1

El estudio de la expresión de PD-L1 (véase **Figura 15**) se realizó en 90 pacientes, de los cuales 47 expresaron menos de 1%, 23 pacientes expresaron entre 1 y 30%, 8 entre 31 y 60% y 12 más de un 60%.

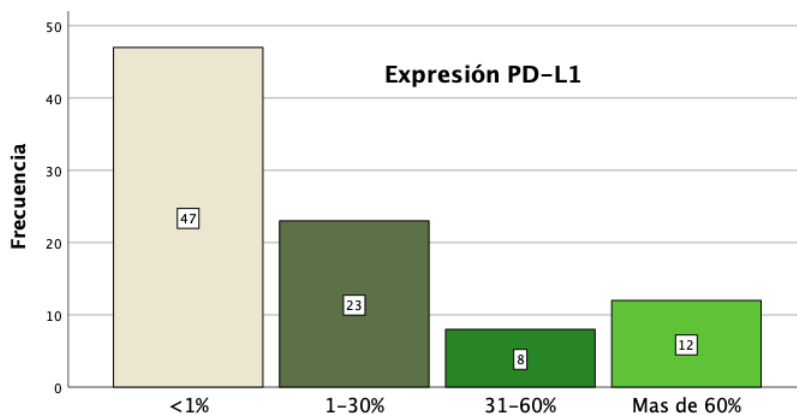


Figura 15. Estudio de expresión de la proteína PD-L1. 47 pacientes tuvieron una expresión inferior al 1%.

4.7 SUPERVIVENCIA

Para el periodo a estudio, la supervivencia media de esta muestra fue 392 días (aproximadamente un año y un mes) con una desviación estándar de 431 días. La mediana fue 243,5 días y la moda, 55. El valor mínimo fue 7 días y el máximo, 2541 días. El percentil 25 se encontraba en 99 días; el percentil 50 en 243 días y el percentil 75 en 594 días (**Figura 16**).

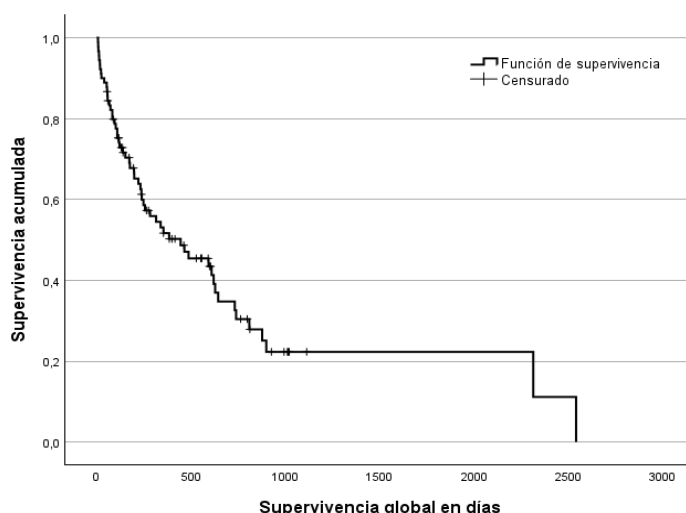


Figura 16. Curva de Kaplan de supervivencia en días. La mediana de supervivencia fue 13 meses tras el diagnóstico.

4.7.1 Supervivencia en función del tipo de tratamiento empleado

Las alternativas de cara al tratamiento en NSCLC hoy en día son variadas y la elección preferente por una u otra depende en gran medida de las características del propio paciente: su estado basal, el estudio biomolecular, el estadio del tumor, etc. En la muestra a estudio 24 pacientes recibieron cuidados paliativos (27%), 13 pacientes tratamiento radical mediante cirugía o radioterapia (15%) mientras que 53 pacientes recibieron tratamiento sistémico (quimioterapia, inmunoterapia o tratamientos dirigidos) (**Tabla 11**). Por lo tanto, tanto el tamaño del subgrupo como la supervivencia global fue mayor entre quienes recibieron tratamiento sistémico, como puede apreciarse en la curva de Kaplan-Meier de la **Figura 17**.

Tipo de tratamiento recibido	N	Media (días)	Mediana (días)
RT, Cirugía	13	360	264
Cuidados paliativos	24	115	62
Tratamiento sistémico	53	526	596

Tabla 11. Tratamiento recibido por los pacientes y supervivencia en días. Se observa como 13 pacientes recibieron cirugía o radioterapia, 24 pacientes recibieron cuidados paliativos mientras que 53 pacientes recibieron al menos una línea de tratamiento sistémico.

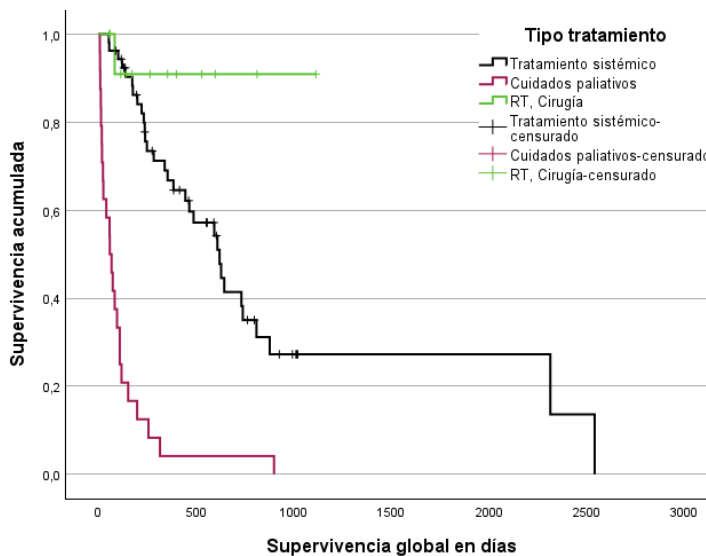


Figura 17. Curva de Kaplan-Meier en función del tipo de tratamiento recibido. La supervivencia global en días fue mayor entre quienes recibieron tratamiento sistémico.

4.7.2 Situación oncológica en función del tipo de tratamiento empleado

Todos los pacientes que recibieron cuidados paliativos habían fallecido en el momento del análisis estadístico y entre quienes habían recibido cirugía o radioterapia, tan sólo uno había fallecido.

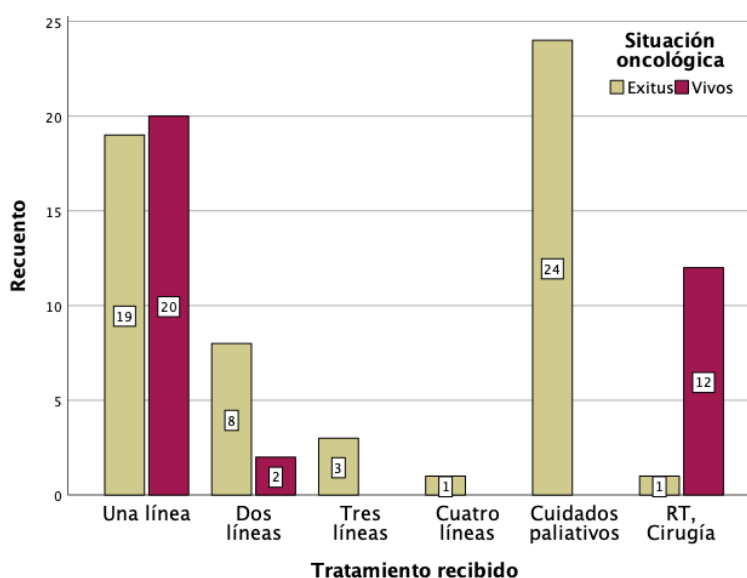


Figura 18. Tratamiento recibido por los pacientes y situación oncológica. Los 24 pacientes que recibieron cuidados paliativos habían fallecido al momento del estudio mientras que 12 pacientes permanecían con vida y uno había fallecido en el caso de quienes habían recibido cirugía o radioterapia.

En cuanto al tratamiento sistémico, quienes recibieron una única línea, 19 fallecieron y 20 permanecían con vida y entre quienes recibieron dos líneas, 8 fallecieron y 2 vivían. Tanto quienes precisaron 3 como 4 líneas, habían fallecido al momento del estudio (3 y 1 pacientes, respectivamente) (**Figura 18**).

4.7.3 Supervivencia en función del número de líneas de tratamiento sistémico

Los pacientes que recibieron una línea de tratamiento sistémico tuvieron una supervivencia media de 432 días; quienes recibieron dos líneas, 693 días; quienes recibieron tres líneas, 590 días y quien recibió cuatro, 2314 días según la **Tabla 12** y tal como se aprecia en la **Figura 19**.

Tratamiento sistémico recibido		N	Media (días)	Mediana (días)
Número de líneas	Una línea trat. sistémico	39	432	354
	Dos líneas trat. sistémico	10	693	600
	Tres líneas trat. sistémico	3	590	593
	Cuatro líneas trat. sistémico	1	2314	2314

Tabla 12. Supervivencia en función del número de líneas de tratamiento sistémico empleado. Se observa como la gran mayoría recibieron una línea de tratamiento sistémico.

Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el número de tratamientos sistémicos empleados y la supervivencia mediante el empleo de ANOVA ($p < 0.001$ y $F = 7,98$).

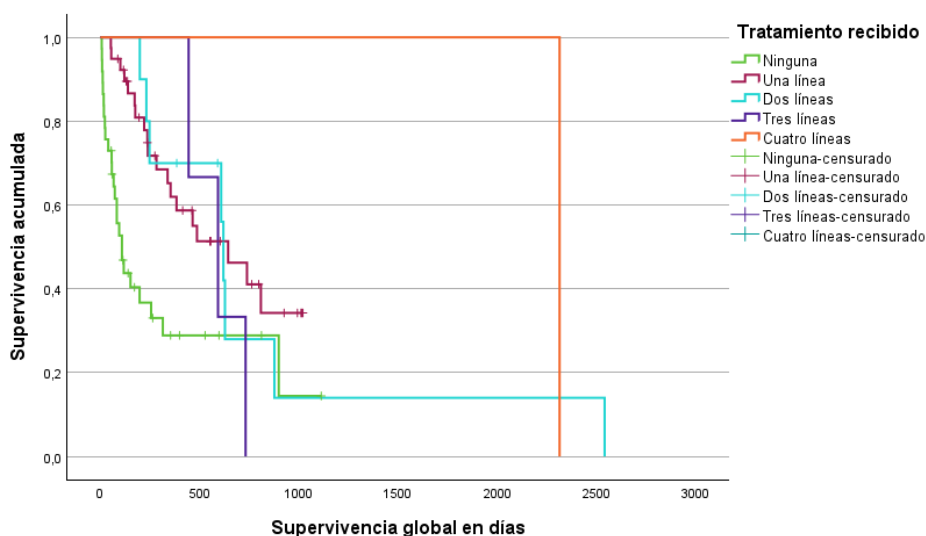


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier en función del número de líneas recibidas.

4.7.4 Supervivencia en función del tipo de tratamiento sistémico empleado

Como se muestra en la **Tabla 13** y en la **Figura 20**, 10 pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia de manera única (Carboplatino-Pemetrexed principalmente), consiguiendo una supervivencia media de 281 días.

Supervivencia según tratamiento sistémico	N	Mínimo (días)	Máximo (días)	Media (días)
Quimioterapia sola	10	55	555	281,22
Tratamiento dirigido PD-L1 o PD-1	32	53	2314	568,19
Tratamiento dirigido EGFR	9	130	2541	711,22
Tratamiento dirigido ALK	2	117	415	266,00

Tabla 13. Supervivencia en función del tratamiento sistémico empleado. Se observa como la supervivencia media más elevada se encuentra en el subgrupo de tratamientos dirigidos anti-EGFR.

Entre quienes recibieron tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1, el fármaco más utilizado fue Pembrolizumab, seguido por Nivolumab, Atezolizumab y Durvalumab, beneficiándose 32 pacientes de su uso y alcanzando una supervivencia media de 568 días.

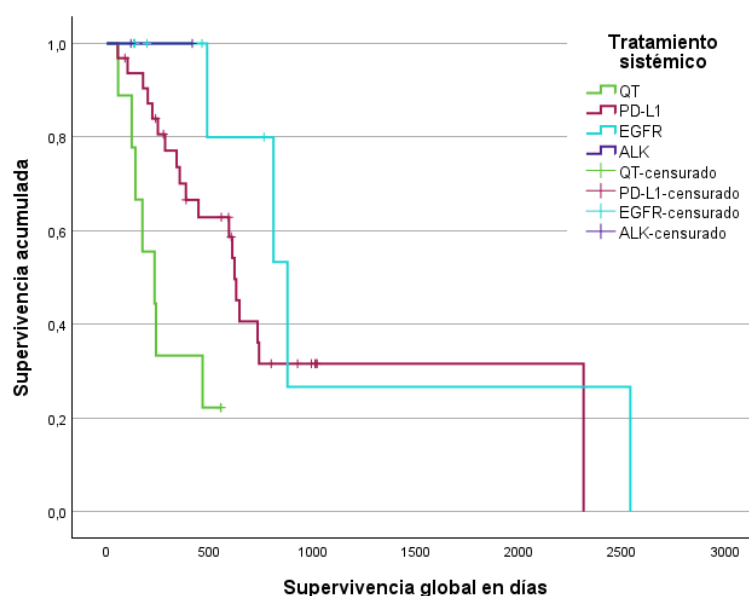


Figura 20. Curva de Kaplan-Meier en función del tipo de tratamiento sistémico recibido.

La supervivencia global en días fue mayor entre quienes recibieron tratamiento dirigido anti-EGFR.

Por otro lado, la supervivencia media entre los 9 pacientes que fueron tratados con inhibidores de EGFR fueron 711 días. El fármaco más usado fue Osimertinib (77% de los casos con EGFR positivo), seguido por Afatinib (22%) y Erlotinib (11%).

Por último, Alectinib fue el fármaco utilizado en dos pacientes con expresión positiva para ALK, cuya supervivencia media fueron 415 días.

4.7.5 Situación oncológica en función del tipo de tratamiento sistémico empleado

En el momento del análisis estadístico, tal y como se muestra en la **Tabla 14**, el 80% pacientes tratados con quimioterapia habían fallecido mientras que los dos únicos pacientes tratados con Alectinib permanecían con vida (100%).

El 59% de los tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1 (19 pacientes) también habían fallecido junto con el 44% de los tratados con anti-EGFR (4 pacientes). Por lo tanto, el 42 % del total de pacientes que recibieron terapia sistémica permanecían con vida.

		Situación oncológica		Total
		Exitus	Vivos/as	
Tratamiento sistémico empleado	Quimioterapia	8	2	10
	Tratamiento dirigido PD-L1	19	13	32
	Tratamiento dirigido EGFR	4	5	9
	Tratamiento dirigido ALK	0	2	2
Total		31	22	53

Tabla 14. Situación oncológica en función del tipo de tratamiento sistémico. Se observa como la supervivencia media más elevada se encuentra en el subgrupo de tratamientos dirigidos anti-EGFR.

5. DISCUSIÓN

En los últimos años la mortalidad del cáncer de pulmón no microcítico ha disminuido notablemente en Estados Unidos, mientras que la supervivencia tras el diagnóstico ha crecido de manera significativa. La identificación de oncogenes accionables mediante estudios biomoleculares ha permitido la autorización de nuevas terapias dirigidas contra dianas de las células tumorales (EGFR, ALK, BRAF, ROS1) así como la

inmunoterapia (terapias que bloquean el receptor de muerte programada y su ligando PD-1/PD-L1) mejorando la supervivencia de los pacientes (5).

Como se aprecia en la **Figura 21**, la mortalidad por cáncer cayó un 33% hasta 2020 en Estados Unidos, lo cual significa 3.820.800 muertes menos (2.582.800 en hombres y 1.238.000 en mujeres) que si se hubiera mantenido en su tendencia máxima (5). Esto puede ser explicado por varias causas: debido a la introducción del diagnóstico precoz en algunas neoplasias, por las campañas de prevención de factores de riesgo y gracias a los cambios en el tratamiento.

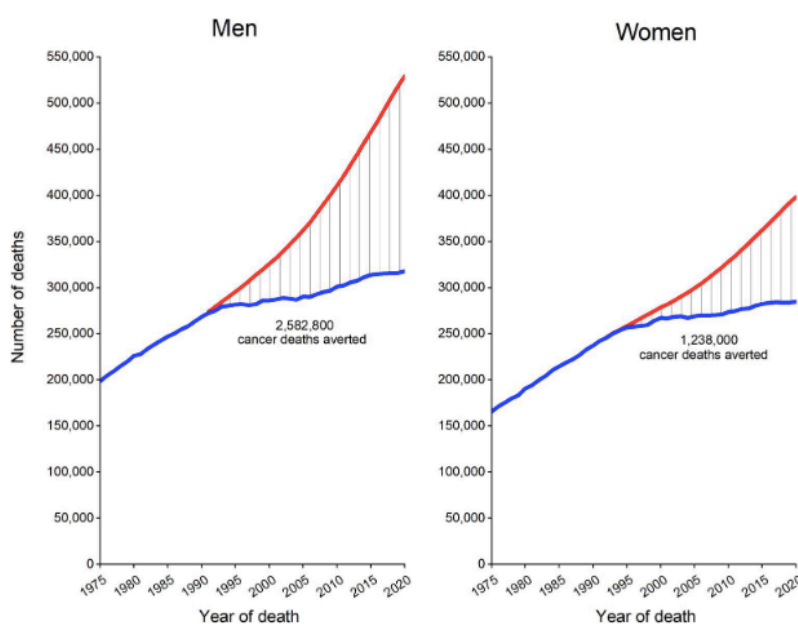


Figura 21. Número total de fallecimientos por cáncer evitados desde 1991 hasta 2020 en hombres y desde 1992 hasta 2020 en mujeres en Estados Unidos (3). La línea azul (inferior) representa el número actual de fallecimientos por cáncer en cada año, la línea roja (superior) representa el número de fallecimientos por cánceres esperados si las muertes por cáncer hubieran permanecido en su pico.

En la muestra a estudio, el cáncer de pulmón no microcítico ocurre con mayor frecuencia en el sexo masculino, coincidiendo con los datos epidemiológicos aportados por otras publicaciones y siendo la relación de prevalencia similar a la descrita (3, 25). Además, la edad media en la muestra se establece en 67 años, siendo el cáncer de pulmón y bronquio frecuentemente diagnosticado en personas de entre 65 y 74 años según las principales bases estadísticas (2, 25).

La literatura establece el tabaco como el factor etiológico de mayor impacto para el desarrollo del cáncer de pulmón. Según algunos autores (12) globalmente un 80% de los hombres y un 50% de las mujeres con cáncer de pulmón poseen historia de tabaquismo, mientras que en la muestra un 94% de los hombres y un 62,5% de las mujeres son o eran fumadoras. Los patrones de consumo, no obstante, parecen estar cambiando en las últimas décadas en España: hay una tendencia hacia el aumento del hábito tabáquico en mujeres y un descenso en varones (2).

La mediana de supervivencia global de los pacientes con NSCLC de la muestra se estableció en 8 meses. Es levemente inferior, pero se acerca a lo descrito en varias publicaciones, las cuales recogen una mediana de aproximadamente 10-12 meses (12,16).

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (62,2%), concordando con los artículos consultados (7,16). La incidencia del carcinoma escamoso y del adenocarcinoma está cambiando en los últimos años: el carcinoma escamoso tiende a disminuir en frecuencia mientras que el adenocarcinoma se mantiene al alza. Esto puede ser explicado por la disminución del hábito tabáquico en la población general, ya que se relaciona de manera estrecha con el carcinoma escamoso.

El 67,8% de los pacientes debutaron en estadio IV, lo cual coincide con lo descrito por varias publicaciones (12,14, 19). Cabe resaltar el elevado porcentaje de pacientes con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, lo cual remarca el carácter agresivo de este tipo de tumor. La mayoría de las metástasis son cerebrales, lo cual es lógico al ser el adenocarcinoma el principal subtipo y tener predilección por desarrollar metástasis a nivel cerebral (11).

Además, dado que en los últimos años ha aumentado la disponibilidad de agentes terapéuticos para subtipos concretos, determinar el subtipo histológico y sus posibles biomarcadores ha adquirido mayor importancia.

La mutación EGFR se detectó aproximadamente en un 16% de los pacientes con NSCLC coincidiendo con los datos aportados por anteriores estudios. Además, dicha mutación resultó ser más frecuente en mujeres (78,5%), en adenocarcinomas (78,5%) y en no fumadoras (57%) coincidiendo con lo reportado (19, 26).

La mutación BRAF se encuentra en el 2% de los casos de NSCLC (18) mientras que en la muestra fueron un 6,66%, tratándose de una frecuencia levemente superior. Además, está descrito que dicha mutación es más frecuente en mujeres y que está relacionada de manera estrecha con el consumo de tabaco, lo cual encaja con los resultados obtenidos (19).

La expresión inmunohistoquímica de la proteína ROS-1 fue positiva en un 5,55% aunque la literatura recoge que es más común que ocurra tan sólo en el 1% de los casos de cáncer de pulmón no microcítico. A diferencia de BRAF, no se asocia con el hábito tabáquico, siendo el 60% de los casos mutados de nuestra muestra no fumadores y coincidiendo con lo aportado (18).

En cuanto a la expresión inmunohistoquímica de la proteína ALK, otros estudios establecen que es positiva en el 2-5% de los casos, lo cual concuerda con lo obtenido en la muestra (2,22%). Teóricamente es más frecuente en mujeres y en no fumadores, aunque en nuestro caso se trata de una mujer y un varón, ambos fumadores (18,19).

El tratamiento del NSCLC en estadios avanzados ha evolucionado mucho en las últimas décadas gracias a las terapias dirigidas y la inmunoterapia. No obstante, el pronóstico a largo plazo todavía es sombrío (12,16). En la muestra casi un tercio recibió cuidados paliativos, ya que los pacientes que reciben soporte para el control del dolor o las emociones han reflejado mejor calidad de vida, pudiendo generar incluso un aumento de 3 meses en la mediana de supervivencia según algunos autores (12).

Además, el 14,44% de los pacientes recibieron radioterapia y cirugía, las cuales mantienen un papel relevante en el tratamiento (11). El tratamiento estándar para NSCLC reseccable es la lobectomía mientras que para aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía, se recomienda la radioterapia ablativa estereotáctica. Así mismo, la quimioterapia adyuvante se ha establecido en pacientes con estadio II/III con NSCLC reseccable (12, 22, 23).

Sin embargo, en el estadio IV es necesario la personalización del tratamiento en base al subtipo histológico, al estudio biomolecular y al estado basal ECOG (12). Las terapias dirigidas se postulan como el tratamiento de primera línea en pacientes con

mutaciones accionables positivas (véase **Figura 19**) mientras que la quimioterapia sigue siendo el tratamiento estándar en pacientes sin estas.

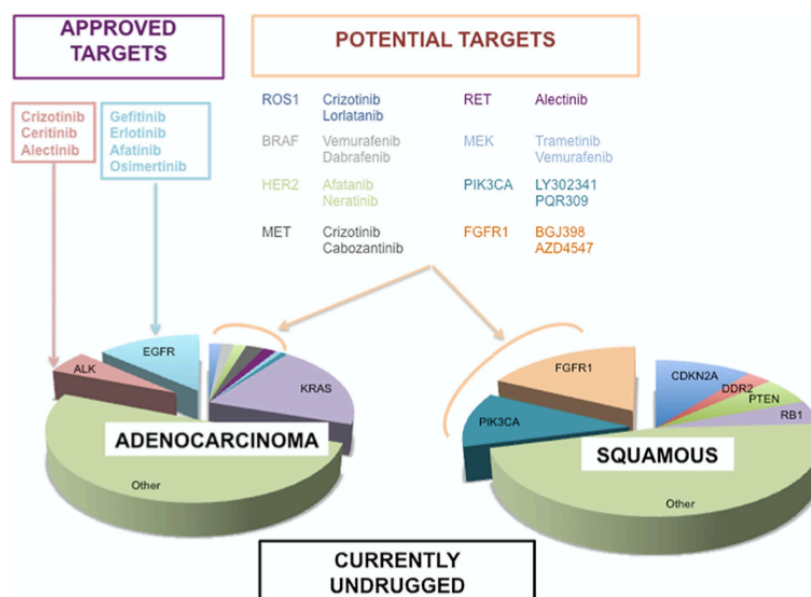


Figura 19. Esquema de las principales alteraciones moleculares en adenocarcinomas y carcinomas escamosos del NSCLC junto con sus principales terapias anti-tumorales (22). En adenocarcinomas destacan ALK con Crizotinib, Ceritinib y Alectinib y EGFR con Gefitinib, Erlotinib, Afatinib y Osimertinib como principales alteraciones e inhibidores.

Coincidiendo con las indicaciones aportadas por la SEOM (22), en la muestra el 64% de los pacientes con mutación de EGFR fueron tratados con inhibidores de tirosina quinasa, siendo el más usado Osimertinib. Así mismo, todos los pacientes con expresión de la proteína ALK recibieron Alectinib con buena respuesta y entre quienes recibieron tratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1, el fármaco más utilizado fue Pembrolizumab.

El desarrollo de resistencias terapéuticas en las terapias dirigidas a día de hoy es inevitable y supone uno de los principales retos a futuro; por lo que se han comenzado a desarrollar inhibidores de nuevas generaciones o incluso terapias combinadas para tratar de solventarlo. En el caso del EGFR, por ejemplo, las resistencias aparecen al de uno o dos años de tratamiento según varios estudios (11, 18, 26).

Una vez que las terapias dirigidas se agotan, la quimioterapia y la inmunoterapia solas o en combinación pueden ser la alternativa o la opción preferente en caso de no tener mutaciones accionables positivas (11).

Con el objetivo de establecer una estrategia adecuada para el análisis biomolecular, la SEOM y la SEAP (Sociedad Española de Anatomía Patológica) han propuesto varias recomendaciones a finales del año 2022: detectar las mutaciones para EGFR, BRAF, KRAS y MET, translocaciones ALK, ROS-1, RET y NTRK y la expresión de PD-L1; además de otros biomarcadores como HER2 o TMB en cualquier estadio del NSCLC, especialmente si está disponible la secuenciación de próxima generación (NGS), la cual facilita el diagnóstico preciso y cuyo uso debe generalizarse (18). Por lo tanto, el desarrollo de la medicina individualizada necesita de equipos multidisciplinares capaces de colaborar para conseguir la máxima calidad de atención y la elección de la mejor opción terapéutica para cada paciente.

En esta misma línea recientes estudios sugieren que la NGS es más eficiente que el test único secuencial, siendo una alternativa más rentable y que permite la identificación de más mutaciones y reordenamientos, por lo que posibilita que más pacientes sean incluidos en ensayos clínicos específicos o puedan ser tratados con terapias dirigidas, siempre y cuando estén aprobadas en nuestro medio (18, 27).

Por ello, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) (28) ha desarrollado el proyecto Atlas, que consiste en una plataforma de secuenciación masiva de biomarcadores mediante NGS para todos aquellos pacientes que no tengan mutación positiva para EGR ni para ALK. El servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Basurto forma parte de esta línea de investigación siendo uno de los principales participantes.

Cabe mencionar que, a pesar del escaso tamaño muestral del estudio y su limitación en el tiempo, ha sido posible la caracterización y análisis de los pacientes, demostrando como la práctica clínica diaria reproduce y avala los resultados de los estudios clínicos experimentales.

6. CONCLUSIONES

- El estudio de biomarcadores ya es un estándar en la valoración y caracterización de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.
- Actualmente se recomienda la determinación de las mutaciones EGFR, BRAF, KRAS y MET; las translocaciones ALK, ROS-1, RET y NTRK y la expresión de PD-L1, pudiendo realizarse la detección molecular en cualquier estadio del NSCLC, a ser posible mediante NGS.
- La población analizada perteneciente al Hospital Universitario de Basurto es congruente con los datos epidemiológicos, de supervivencia y de tratamiento aportados por otras publicaciones científicas, demostrando como la práctica clínica diaria reproduce los resultados de los estudios clínicos experimentales.
- Parece apreciarse un aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada que recibieron tratamientos dirigidos frente a mutaciones accionables, especialmente con anti-EGFR y PD-L1.
- El descubrimiento de las mutaciones accionables está permitiendo el uso de terapias dirigidas e inmunoterapias y, por tanto, transformando el manejo, las opciones terapéuticas y la calidad de vida de los pacientes con NSCLC.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) [Internet]. Lyon: IARC; 2020 [consulta, 8/1/2023]. Cancer today. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. Madrid: INE; 2022 [consulta, 8/1/2023]. Fallecidos por cáncer en España. Disponible en: https://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics 2023. CA Cancer J Clin [Internet]. 2023 [consulta, 11/2/2023]; 73(1):17–48. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21763>

4. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Data from global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2010 19(8); 1893–907. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cebip/article/19/8/1893/68607/Global-Patterns-of-Cancer-Incidence-and-Mortality>
5. 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* [Internet]. 2020 [consulta, 8/1/2023]; 383(7):640–9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1916623>
6. Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA* [Internet]. 2014 [consulta, 8/1/2023]; 311(2):183–92. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1812960>
7. Araujo LH, Horn L, Merritt RF, Shilo K, Xu-Welliver M, Carbone DP, et al. Cáncer de pulmón: carcinoma de pulmón de célula pequeña y de célula no pequeña. En: Niederhuber JE, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Tepper J, editors. *Abeloff. Oncología clínica*. Madrid: Elsevier; 2020. p. 1108–57.
8. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, smoking and lung cancer: An update. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 [consulta, 8/1/2023];17(1):258. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/258>
9. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: NIH; 2021 [consulta, 8/1/2023]. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018. Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/
10. Boffetta P, Pershagen G, Jöckel KH, Forastiere F, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1999 [consulta, 8/1/2023];91(8):697–701. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/91/8/697/2519397>
11. Tan AC, Tan DSW. Targeted therapies for lung cancer patients with oncogenic driver molecular alterations. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 [consulta,

- 8/1/2023];40(6):611–25. Disponible en:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01626>
12. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 [consulta, 8/1/2023];1:15009. Disponible en:
<https://www.nature.com/articles/nrdp20159>
13. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* [Internet]. 2011 [consulta, 8/1/2023];377(9760):139–46. Disponible en:
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61388-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61388-8/fulltext)
14. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* [Internet]. 2007 [consulta, 8/1/2023]; 132(3):149S-160S. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)35517-3/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)35517-3/fulltext)
15. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [consulta, 8/1/2023]; 31(8):992–1001. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.46.9270>
16. Singal G, Miller PG, Agarwala V, Li G, Kaushik G, Backenroth D, et al. Association of patient characteristics and tumor genomics with clinical outcomes among patients with non-small cell lung cancer using a clinicogenomic database. *JAMA* [Internet]. 2019 [consulta, 8/1/2023]; 321(14):1391–9. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2730114>
17. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: A Phase III trial in patients with metastatic

- nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2001 [consulta, 8/1/2023]; 92(10):2639–47. Disponible en: [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10%3C2639::AID-CNCR1617%3E3.0.CO;2-8](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(20011115)92:10%3C2639::AID-CNCR1617%3E3.0.CO;2-8)
18. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2022 [consulta, 8/1/2023]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-022-03046-9>
19. Addeo A, Passaro A, Malapelle U, Banna GL, Subbiah V, Friedlaender A. Immunotherapy in non-small cell lung cancer harbouring driver mutations. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2021 [consulta, 8/1/2023]; 96(102179):102179. Disponible en: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(21\)00027-X/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(21)00027-X/fulltext)
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Trametinib- Dabrafenib (Mekinist-Tafinlar) en cáncer de pulmón no microcítico con mutación V600 de BRAF. Informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad. Madrid: AEMPS; 2019. IPT, 54/2019. V1
21. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 [consulta, 8/1/2023]; 155(1):356–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29061464/>
22. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019 [consulta, 4/11/2022]; 21(1):3–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446985/>
23. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines

- in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2017 [consulta, 4/11/2022]; 15(4):504–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2017.0050>
24. Azam F, Latif MF, Farooq A, Tirmazy SH, AlShahrani S, Bashir S, et al. Performance status assessment by using ECOG (eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2019 [consulta, 8/1/2023]; 12(3):728–36. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/503095>
25. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: NIH; 2020 [consulta, 8/1/2023]. *Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer*. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
26. Dolly SO, Collins DC, Sundar R, Popat S, Yap TA. Advances in the development of molecularly targeted agents in non-small-cell lung cancer. *Drugs* [Internet]. 2017 [consulta, 8/1/2023]; 77(8):813–27. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0732-2>
27. De Alava E, Pareja MJ, Carcedo D, Arrabal N, García J-F, Bernabé-Caro R. Cost-effectiveness analysis of molecular diagnosis by next-generation sequencing versus sequential single testing in metastatic non-small cell lung cancer patients from a south Spanish hospital perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* [Internet]. 2022 [consulta, 8/1/2023]; 22(6):1033–42. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2022.2078310>
28. Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) [Internet]. Barcelona : GECP ; 2017 [consulta, 8/1/2023]. *El cáncer de pulmón ya es la cuarta causa de muerte global y la primera por cáncer en España*. Disponible en: <https://www.gecp.org/el-cancer-de-pulmon-ya-es-la-cuarta-causa-de-muerte-global-y-la-primera-por-cancer-en-espana/>

ANEXO II.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN INTERNACIONAL PARA EL CÁNCER DE PULMÓN (20).

Tumor primario (T)
T0: No existe evidencia de tumor primario
Tis: Carcinoma preinvasivo (in situ)
T1: Tumor con una dimensión máxima ≤ 3 cm, rodeado del parénquima pulmonar o pleura visceral, en la broncoscopia no invade el bronquio principal
T1(mi): Adenocarcinoma mínimamente invasivo T1a: Tumor con una dimensión máxima ≤ 1 cm T1b: Tumor con una dimensión máxima > 1 cm, pero ≤ 2 cm T1c: Tumor con una dimensión máxima > 2 cm, pero ≤ 3 cm
T2: Tumor con una dimensión máxima > 3 cm, pero ≤ 5 cm, o una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - invade bronquios principales sin incluir la bifurcación de la tráquea - invade la pleura visceral - tumor que produce atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende hasta el hilio, pero no se extiende a una parte o a todo el pulmón T2a: Tumor con una dimensión máxima > 3 cm, pero ≤ 4 cm T2b: Tumor con una dimensión máxima > 4 cm, pero ≤ 5 cm
T3: Tumor con dimensión máxima > 5 cm, pero ≤ 7 cm o con una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Invade directamente la pleura parietal, pared torácica (incluso el tumor del vértice pulmonar), nervio frénico, pleura mediastínica o pericardio - Tumor del bronquio localizado a una distancia < 2 cm desde la carina, pero sin invadirla - Tumor con atelectasia asociada o neumonía obstructiva de todo el pulmón - Tumor con varios focos del cáncer en el mismo lóbulo pulmonar
T4: Tumor con una dimensión máxima > 7 cm o una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> - Invade el diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, carina o cuerpo vertebral. - Tumor con varios focos del cáncer en otro lóbulo pulmonar del mismo pulmón
Metástasis a los ganglios linfáticos regionales (N)
Nx: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales N0: No se objetivan metástasis en los ganglios linfáticos regionales N1: Metástasis en los ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales o invasión directa de dichos ganglios N2: Metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en los ganglios subcarinales N3: Metástasis en los ganglios hiliares o mediastínicos contralaterales. Metástasis en los ganglios supraclaviculares
Metástasis a distancia (M)
Mx: No se puede evaluar la presencia de metástasis a distancia M0: No se objetiva metástasis a distancia M1a <ul style="list-style-type: none"> - Foco(s) de cáncer separado(s) en el pulmón contralateral - Focos de cáncer en la pleura o pericardio, o derrame pleural/pericárdico M1b: Metástasis a distancia (fuera del tórax) aislada M1c: Metástasis a distancia (fuera del tórax) múltiples en uno o varios órganos

ESTADIOS POR AGRUPACIÓN	
Cáncer oculto	TXN0M0
0	Tis N0 M0
IA1	T1mi N0M0 T1a N0 M0
IA2	T1b N0 M0
IA3	T1C N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0
IIB	T1a/T1b/T1c N1 M0 T2a/T2b N1 M0 T3 N0 M0
IIIA	T1a/T1b/T1c N2 M0 T2a/T2b N2 M0 T3 N1 M0 T4 N0/ N1 M0
IIIB	T1a/T1b/T1c N3 M0 T2a/T2b N3 M0 T3 N2 M0 T4 N2 M0
IIIC	T3 N3 M0 T4 N3 M0
IVA	Cualquier T, Cualquier N, M1a/b
IVB	Cualquier T, Cualquier N, M1C

ANEXO III.

TRATAMIENTO DEL CPNM SEGÚN EL ESTADIO (21,22)

Estadio y tratamiento	Características
ETAPA INICIAL: ESTADIO I y II	
Quimiorradioterapia neoadyuvante	A veces se realiza en estadio II con el objetivo de disminuir el tamaño de tumor a extirpar.
Cirugía 1a línea (I y II)	Lobectomía principalmente, segmentectomía o resección en manga, tanto abierta como por cirugía torácica asistida por vídeo. Si es necesario neumonectomía y extracción de ganglios linfáticos en estadio II.
Quimioterapia adyuvante	En tumores > 4cm con cisplatino + otro quimioterápico vía intravenosa y existe incompatibilidad cirugía secundaria. Márgenes quirúrgicos negativos: segmentos de tejido normal extraído alrededor del tumor objetivo de la cirugía no contienen células cancerosas tras su análisis.
Radioterapia adyuvante	Márgenes quirúrgicos positivos: segmentos de tejido normal extraído alrededor del tumor objetivo de la cirugía contienen células cancerosas tras su análisis. Tras una cirugía principal incompleta e incompatibilidad cirugía secundaria
Cirugía secundaria (+ quimioterapia, radioterapia o quimioterapia adyuvante)	Márgenes quirúrgicos positivos tras la primera cirugía
Radioterapia como 1a línea o ablación por radiofrecuencia	Estadio I si no es posible cirugía y el tumor es > 5 cm y/o está localizado en una zona central.
ETAPA LOCALMENTE AVANZADA: ESTADIO III	
En masa tumoral resecable	
Quimioterapia neoadyuvante	Quimioterapia intravenosa basada en platino (Cisplatino-Vinorelbina o Cisplatino-Etopósido) para reducir el tamaño del tumor antes de la intervención quirúrgica.
Cirugía 1a línea	Lobectomía, resección en manga o neumonectomía.
Quimioterapia adyuvante	Quimioterapia intravenosa basada en platino (Cisplatino-Vinorelbina o Cisplatino-Etopósido), que se realiza cuando hay afectación de ganglios linfáticos y no es posible una resección completa
Radioterapia 1a línea (con o sin quimioterapia)	Paciente no apto para cirugía
En masa tumoral irresecable	
Quimiorradioterapia 1a línea	Quimioterapia con combinaciones de Cisplatino-Vinorelbina o Cisplatino-Etopósido. Radioterapia en dosis de 60-66 Gy en 30-33 ciclos durante 6-7 semanas.
Radioterapia 1a línea (+ quimioterapia de forma secuencial)	Quimioterapia y radioterapia concomitantes no aptas

ETAPA METASTÁSICA: ESTADIO IV	
Cirugía	Propagación a un solo punto Alivio de síntomas debido a la metástasis
Radioterapia	Propagación a un solo punto Contraindicación de quimioterapia Alivio de síntomas por metástasis ósea y cerebral, obstrucción de vías respiratorias
Quimioterapia	Propagación a varios puntos de tumores sin mutaciones de genes EGFR, ALK, ROS1, BRAF PRIMERA LÍNEA: Derivado de platino (Cisplatino/Carboplatino) en combinación: <ul style="list-style-type: none"> • Vinorelbina • Taxanos +/- Inmunoterapia • Pemetrexed (no en CPNM de células escamosas) +/- Inmunoterapia • Gemcitabina Taxanos + bevacizumab +/- Inmunoterapia SEGUNDA y TERCERA LÍNEA: <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel • Pemetrexed (no en CPNM de células escamosas)
Terapia dirigida (buena tolerabilidad)	Propagación a varios puntos de tumores con mutaciones de genes EGFR, ALK, ROS1, BRAF. Mutación en EGFR PRIMERA LÍNEA: <ul style="list-style-type: none"> • Gefitinib/Erlotinib/Afatinib +/- bevacizumab • Dacomitinib SEGUNDA LÍNEA: <ul style="list-style-type: none"> • Osimertinib • Necitumumab + Gemcitabina/cisplatino Alteraciones del gen ALK PRIMERA LÍNEA: <ul style="list-style-type: none"> • Crizotinib • Ceritinib • Alectinib SEGUNDA LÍNEA: <ul style="list-style-type: none"> • Brigatinib, • Lorlatinib Alteraciones del gen ROS1 PRIMERA LÍNEA: Crizotinib Mutación en gen BRAF PRIMERA LÍNEA: Dabrafenib + Trametinib
Inmunoterapia	Propagación a varios puntos PRIMERA LÍNEA: Pembrolizumab Pembrolizumab/Atezolizumab +/- QT SEGUNDA LÍNEA: <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab • Pembrolizumab • Atezolizumab

ANEXO IV.

RESUMEN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO Y ANALISIS ESTADÍSTICO.

N=90		Frecuencia	Porcentaje %
Sexo	Hombre	50	55,6
	Mujer	40	44,4
Histología del NSCLC	Adenocarcinoma	56	62,2
	C. poco diferenciado	31	34,4
	C.escamoso	2	2,1
	R. sarcomatoides	1	1,1
Estadio al diagnóstico	Estadio I	10	11,1
	Estadio II	6	6,7
	Estadio III	13	14,4
	Estadio IV	61	67,8
ECOG al diagnóstico	0	15	16,7
	1	46	51,1
	2	17	18,9
	3	11	12,2
	4	1	1,1
Hábito tabáquico	No fumador/a	18	20,0
	Exfumador/a	43	47,8
	Fumador/a activo	29	32,2
Situación oncológica	Éxito	56	62,2
	Vivo	34	37,8
Tratamiento Recibido	Cuidados Paliativos	24	26,66
	RT, Cirugia	13	14,44
	Una línea	39	43,3
	Dos líneas	10	11,1
	Tres líneas	3	3,3
	Cuatro líneas	1	1,1
Estudio mutación gen EGFR	No mutado	76	84,4
	Mutado	14	15,6
Estudio mutación gen BRAF	No mutado	84	93,3
	Mutado	6	6,7
Estudio sobreexpresión ROS1	Negativa	85	94,4
	Positiva	5	5,6
Estudio sobreexpresión ALK	Negativa	88	97,8
	Positiva	2	2,2
Estudio Sobreexpresión PD-L1	<1%	47	52,2
	1-30%	23	25,6
	31-60%	8	8,9
	Mas de 60%	12	13,3
Edad al diagnóstico	Media=67.28, Mediana=68, Moda=59, DE=10.97, Mínimo 35, Máximo 91, P25=59, P50=68, P75=75		
Supervivencia global en días	Media=392.61, Mediana=243.5, Moda=55, DE=431.02, Mínimo 7, Máximo 2541, P25=99,5, P50=243,5, P75=594,25		