

María Álvarez Alejandro

PD-L1 en el adenocarcinoma de  
pulmón resecaado y su relación con  
marcadores moleculares:  
implicaciones en el pronóstico

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Álvarez Alegret, Ramiro  
Artal Cortés, Ángel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

1542

Tesis Doctoral

# PD-L1 EN EL ADENOCARCINOMA DE PULMÓN RESECADO Y SU RELACIÓN CON MARCADORES MOLECULARES: IMPLICACIONES EN EL PRONÓSTICO

Autor

María Álvarez Alejandro

Director/es

Álvarez Alegret, Ramiro  
Artal Cortés, Ángel

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016

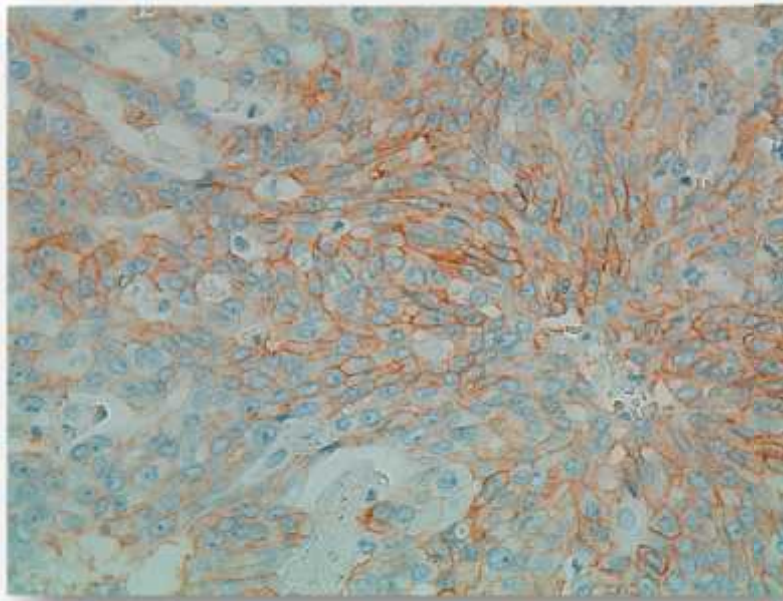


**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

**PD-L1 EN EL ADENOCARCINOMA DE  
PULMÓN RESECADO Y SU RELACIÓN CON  
MARCADORES MOLECULARES:  
IMPLICACIONES EN EL PRONÓSTICO**

**MARÍA ÁLVAREZ ALEJANDRO**



**Zaragoza, Noviembre de 2015**

---



**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**PD-L1 EN EL ADENOCARCINOMA DE PULMÓN RESECADO Y  
SU RELACIÓN CON MARCADORES MOLECULARES:  
IMPLICACIONES EN EL PRONÓSTICO**

Memoria presentada por:

**MARÍA ÁLVAREZ ALEJANDRO**

Licenciada en Medicina y Cirugía

Para optar al Grado de Doctor por la Univesidad de Zaragoza





D. Ángel F. Artal Cortés, Profesor Asociado contratado Doctor del Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Facultad de Medicina de Zaragoza y D. Ramiro Álvarez Alegret, Doctor en Medicina

**Certifican:**

Que Doña María Álvarez Alejandro, Licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo su dirección la Tesis Doctoral titulada **“PD-L1 en el adenocarcinoma de pulmón resecaado y su relación con marcadores moleculares: Implicaciones en el pronóstico”** y que dicho trabajo reúne, a nuestro juicio, originalidad, evidencia científica, calidad y méritos académicos suficientes para ser presentado como Memoria para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste, firman el presente Certificado en Zaragoza a 10 de Noviembre de 2015

Fdo.: Ángel F. Artal Cortés

Fdo.: Ramiro Álvare Alegret



*A mis padres, Ignacio y M<sup>a</sup> Carmen,  
a mis hermanos, Rocío, Belén, Santiago y Juan,  
y a mi abuela Susi*



*La ciencia, a pesar de sus progresos increíbles, no puede ni podrá nunca explicarlo todo. Cada vez ganará nuevas zonas a lo que hoy parece inexplicable. Pero las rayas fronterizas del saber, por muy lejos que se eleven, tendrán siempre delante un infinito mundo de misterio (Gregorio Marañón).*



Por fin ha llegado el momento tan esperado de poner el punto y final a este trabajo tan largo y tan intenso a la vez. Todo comenzó siendo yo residente de tercer año de Oncología Médica durante mi rotatorio en la sección de cáncer de pulmón, cuando le comenté a Ángel Artal que me estaba planteando hacer la tesis. Ahí empezó este camino que parece estar llegando a su fin.

Durante el desarrollo del trabajo ha habido subidas y bajadas como sucede con la vida en general. Nadie dijo que esto fuera fácil, pero tampoco dijo que fuera imposible, y así es: aquí está el resultado.

Nunca hubiera llegado al final de este camino si no lo hubiera hecho de la mano de guías profesionales y de tantas personas que me han acompañado a lo largo del mismo. El agradecimiento siempre estará en mi corazón pero ahora quiero hacerlo patente.

Gracias, Ángel, por tu generosa y experta dedicación. Valoro todas las horas extras que me has dedicado robándolas a tu descanso, y tus enseñanzas que no se han limitado al contenido académico de mi trabajo sino que también me han iniciado y me han posibilitado el manejo de recursos en la investigación así como el cuidado de los últimos detalles, enseñanzas que me servirán toda la vida.

Gracias, Ramiro, tu insustituible labor de coordinación de las distintas tareas implicadas en la determinación de las alteraciones moleculares, objeto de nuestro estudio, ha sido la pieza clave. Gracias también por aguantar mis prisas y urgencias con tanto señorío y simpatía poniendo todos los medios que tenías a tu alcance.

No puedo olvidarme de Sandra Vicente, siempre dispuesta a ayudarme y aclarar mis dudas que iban surgiendo con la elaboración del trabajo: muchas gracias. También

recordar al equipo de técnicos del laboratorio de Anatomía Patológica: Ana Buesa, Miriam Moreno, Laura Lázaro, Antonia Ibáñez, Vanessa Vázquez y Violeta Marqués; sin vuestro trabajo tan bien realizado este proyecto no habría llegado a su fin. Gracias también a Clara Mayo, bióloga molecular del Centro Pangaea Biotech.

Un agradecimiento especial a “mi gente” que me ha apoyado en todo momento escuchando mis agobios, animándome en cada etapa y confiando en mi trabajo: ese cariño ha sido el motor que me ha mantenido luchando. En primer lugar le doy las gracias a mis padres: de vosotros he recibido todo y me habéis enseñado a trabajar con empeño; estoy convencida de que mi madre, que ya no está entre nosotros, también disfrutará de este momento. A mis hermanos, Rocío, Belén, Santiago y Juan: gracias por vuestra ayuda y desvelos incondicionales, sé que en vosotros tengo un verdadero apoyo.

Tengo que hacer una mención especial a mi abuela Susi que falleció hace poco más de un mes: ella ha seguido cada uno de mis pasos en esta trayectoria y estoy segura de que ahora disfrutará de que la haya finalizado: gracias.

Y tanta otra gente que en la “retaguardia” me ha sostenido y a la que le debo tanto: Sofía, Pili, Berta, Espe, Merche, Marian, Zoila, Ana Belén, Pilar, Lourdes, Valvanera, Marta, Raquel, Isa, Marta, Esperanza, Mariajo, Elena, Esther, Isabel, Estíbaliz, Tou.

Por último, no quiero terminar estas líneas sin un sentimiento de gratitud sincero hacia todos los pacientes que han hecho posible este trabajo: ellos han sido el objeto y el fin de este estudio y a ellos va dirigido.



# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b> .....	21-82
1.1. Epidemiología.....	23
1.2. Tabaco.....	25
1.3. Histología y carcinogénesis.....	30
1.3.1. Lesiones preneoplásicas.....	31
1.3.2. Carcinogénesis.....	33
1.3.2.1. TTF1.....	33
1.3.2.2. SOX2.....	35
1.3.3. Nueva clasificación anatomopatológica.....	36
1.4. Estadificación TNM 7ª Edición .....	39
1.4.1. Determinación del tamaño tumoral (T).....	39
1.4.2. Descripción del estado ganglionar (N).....	41
1.4.3. Definición de las metástasis (M).....	42
1.5. Tratamiento.....	43
1.5.1. Estadios I y II.....	43
1.5.1.1. Cirugía.....	43
1.5.1.2. Quimioterapia adyuvante.....	46
1.5.1.3. Terapia anti-EGFR adyuvante.....	48
1.5.1.4. Radioterapia adyuvante.....	50
1.5.2. Estadio III: Quimio-Radioterapia concomitante.....	52
1.5.3. Estadio IV.....	53
1.5.3.1. Quimioterapia paliativa.....	53
1.5.3.2. Terapia antiangiogénica.....	54
1.5.3.3. Tratamientos dirigidos.....	56
1.6. Marcadores moleculares.....	56
1.6.1. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).....	57

1.6.1.1.	Factor pronóstico.....	58
1.6.1.2.	Factor predictivo de respuesta.....	59
1.6.1.3.	Terapia anti-EGFR.....	60
1.6.1.3.1.	Tratamiento en primera línea.....	62
1.6.1.3.2.	Asociación con quimioterapia.....	66
1.6.1.3.3.	Tratamiento en segunda línea.....	67
1.6.1.3.4.	Tratamiento de mantenimiento.....	68
1.6.1.3.5.	Otras terapias anti-EGFR.....	69
1.6.1.3.6.	Desarrollo de resistencias.....	69
1.6.2.	EML4/ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).....	71
1.6.2.1.	Terapia anti-ALK.....	72
1.6.3.	K-RAS (V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog) .....	74
1.6.3.1.	Terapia anti-MEK.....	75
1.6.4.	PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1).....	76
1.6.4.1.	Factor pronóstico.....	77
1.6.4.2.	Factor predictivo de respuesta.....	77
1.6.4.3.	Relación con mutaciones somáticas en el cáncer de pulmón.....	77
1.6.4.4.	PD-L1 en estadios iniciales.....	79
1.6.4.5.	Cuestiones pendientes en la determinación de PD-L1.....	80
1.6.4.6.	Tratamientos anti-PD-1 y anti-PD-L1.....	81
<b>2.</b>	<b>Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>83-86</b>
2.1.	Hipótesis.....	85
2.2.	Objetivos.....	86
<b>3.</b>	<b>Material y Métodos.....</b>	<b>87-98</b>
3.1.	Variables analizadas.....	89
3.1.1.	Características demográficas y epidemiológicas.....	89
3.1.2.	Determinaciones moleculares.....	91
3.1.2.1.	Estudio inmunohistoquímico.....	91

3.1.2.2. Estudios moleculares.....	93
3.1.3. Tratamientos realizados.....	94
3.1.4. Patrón de recaída.....	95
3.1.5. Variables temporales.....	97
3.2. Análisis estadístico.....	97
<b>4. Resultados.....</b>	<b>99-176</b>
4.1. Características basales y tratamiento inicial.....	101
4.1.1. Características de los pacientes.....	101
4.1.2. Datos analíticos.....	102
4.1.3. Subtipo histológico.....	103
4.1.4. Expresión de TTF1.....	104
4.1.5. Clasificación TNM prequirúrgica.....	104
4.1.6. Tipo de intervención .....	105
4.1.7. Clasificación TNM patológica.....	105
4.1.8. Tratamientos complementarios administrados.....	107
4.1.9. Variaciones a lo largo del período del estudio.....	108
4.1.10. Diferencias en función del sexo.....	109
4.1.11. Diferencias en función del valor patológico de la N.....	111
4.1.12. Estadio y tratamiento realizado.....	112
4.1.13. Marcadores moleculares.....	114
4.1.14. Frecuencia de expresión de los marcadores moleculares.....	114
4.1.15. Características de los pacientes según marcadores moleculares.....	116
4.1.15.1. Mutación EGFR.....	116
4.1.15.2. Reordenamiento de ALK.....	116
4.1.15.3. Mutación K-RAS.....	117
4.1.15.4. “Triple negativos”.....	118
4.1.15.5. Expresión de PD-L1.....	119
4.1.16. Factores pronóstico según los distintos marcadores moleculares.....	122

4.1.16.1. Mutación EGFR.....	122
4.1.16.2. Reordenamiento de ALK.....	125
4.1.16.3. Mutación K-RAS.....	127
4.1.16.4. “Triple negativos”.....	130
4.2. Expresión de PD-L1.....	132
4.3. Patrones de recaída y tratamientos administrados.....	135
4.3.1. Patrones de recaída.....	135
4.3.2. Tratamiento local.....	135
4.3.3. Quimioterapia paliativa.....	138
4.3.4. Tratamiento anti-EGFR.....	139
4.3.5. Fallecimiento y causas.....	140
4.3.6. Recaída y tratamientos por marcadores moleculares.....	142
4.3.6.1. Mutación EGFR.....	142
4.3.6.2. Reordenamiento de ALK.....	143
4.3.6.3. Mutación K-RAS.....	144
4.3.6.4. “Triple negativos”.....	146
4.3.6.5. Expresión de PD-L1.....	147
4.4. Análisis de la Supervivencia.....	148
4.4.1. Supervivencia.....	148
4.4.1.1. Supervivencia Libre de Enfermedad.....	148
4.4.1.2. Supervivencia Global.....	159
4.4.2. Análisis Univariante.....	170
4.4.2.1. Supervivencia libre de enfermedad.....	170
4.4.2.2. Supervivencia global.....	173
4.4.3. Análisis Multivariante.....	175
4.4.3.1. Supervivencia libre de enfermedad.....	175
4.4.3.2. Supervivencia global.....	175
<b>5. Discusión.....</b>	<b>177-203</b>

<b>6. Conclusiones</b> .....	205-208
<b>7. Bibliografía</b> .....	209-240



# **1. INTRODUCCIÓN**





## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

En el siglo XIX el cáncer de pulmón (CP) era una enfermedad poco frecuente confinada a los mineros y a otros grupos ocupacionales. Fue a principios del siglo XX cuando experimentó un aumento atribuido a causas medioambientales. Hasta los años 50 no se estableció el tabaco como la principal causa del CP. En el momento actual esta neoplasia es una de las más frecuentes: a nivel mundial es el cáncer con mayor incidencia global. Y tanto en el mundo como en España, es la principal causa de muerte por cáncer.

Los datos de incidencia que aporta el National Cancer Institute (NCI) se han elaborado en base a los casos registrados entre 2008 y 2012. En el mundo se diagnosticaron 58,7 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y por año, 70,1 nuevos casos en varones por cada 100.000 habitantes y por año y 50,2 nuevos casos en mujeres por cada 100.000 habitantes y por año. En España hubo 37,9 casos nuevos en varones por cada 100.000 habitantes y por año y 25,1 casos nuevos en mujeres por cada 100.000 habitantes y por año.

En cuanto a la mortalidad a nivel mundial se registraron 47,2 muertes por CP por cada 100.000 habitantes y por año, en varones 59,8 muertes por cada 100.000 habitantes y por año y en mujeres 37,8 muertes por cada 100.000 habitantes y por año. En España hubo 29,5 muertes de varones por cada 100.000 habitantes y por año y 13,7 muertes de mujeres por cada 100.000 habitantes y por año. La supervivencia a 5 años ha experimentado un aumento progresivo aunque no sustancial en las últimas décadas; la cifra actual es de 17,4% (de cada 100 pacientes con CP 17,4 estarán vivos a los 5 años), calculada con los datos de supervivencia de todo el mundo desde 1975 hasta 2012.

La previsión del NCI para este año en curso en Estados Unidos es de 221.200 nuevos casos de CP (13,3% de todos los casos nuevos de cáncer) y 158.040 muertes por CP (26,8% de todas las muertes por cáncer).

La incidencia del CP por debajo de los 40 años de edad es baja tanto en hombres como en mujeres. Alcanza su cumbre a los 70 años (mediana de edad al diagnóstico) con una elevada incidencia de casos entre los 65 y 75 años.

El CP aumenta con el consumo de tabaco, que es la principal causa para tener un CP, pero observamos también una elevada incidencia en países que tradicionalmente han tenido un escaso hábito tabáquico (como China o países del Norte de África) o en aquellos en los que éste hábito ha disminuido considerablemente (como Suecia). Este hecho adelanta algo que mencionaremos en apartados posteriores: la mayor parte de los casos de CP son debidos al tabaco, pero se está produciendo un aumento de este cáncer en pacientes sin historia previa de tabaquismo (aproximadamente el 15%) por lo que se deducen dos vías de carcinogénesis muy distintas entre sí que tendrán implicaciones clínicas, moleculares y terapéuticas.

Otros posibles factores de riesgo que hay que tener en cuenta y en los que hay que investigar son la contaminación medioambiental, la exposición al radón y a otras sustancias ocupacionales, la dieta y el estilo de vida y también la predisposición genética.

Hay distintas variantes histológicas de CP que se agrupan en 2 grandes categorías por motivos fundamentalmente prácticos: el Carcinoma Microcítico de Pulmón (CMP), denominado así por el tamaño de sus células y que supone el 15% del total de casos de CP, y el Carcinoma No Microcítico de Pulmón (CNMP)

que abarca el 85% restante. Éste último incluye numerosos subtipos pero los principales son tres: el Carcinoma Escamoso (CE) que supone un 30-35% de los casos, el Adenocarcinoma (AC), con un 40-50% y el Carcinoma indiferenciado de Células Grandes (CCG), el 3-9%.

En los últimos 25 años la distribución de estos tipos histológicos ha ido cambiando. En Estados Unidos el CE ha ido disminuyendo a diferencia del AC que ha ido en aumento. En España ha ocurrido lo mismo entre los varones, en cambio en las mujeres han aumentado tanto el CE como el AC. Este aumento del AC se debe al cambio del hábito tabáquico (que se ha ido extendiendo entre las mujeres), a la modificación de la composición de los cigarrillos (tanto en su contenido como en los filtros) y a una mejora en las técnicas diagnósticas.

Entender la biología de este tumor nos ayudará a hacer frente a una de las principales y más letales “epidemias” del siglo XXI.

## **1.2. TABACO**

Como ya se ha mencionado, en los años 50 se llevaron a cabo estudios epidemiológicos que demostraron que el tabaco es el principal factor de riesgo asociado al CP. Fue a mediados de los años 60 cuando las autoridades sanitarias de Estados Unidos lo reconocieron como tal.

Un fumador tiene entre 10 y 20 veces más riesgo de tener un CP que un no fumador. Los factores que pueden aumentar este riesgo son: el consumo medio de cigarrillos, la duración del acto de fumar, la edad de inicio, el tiempo que se lleva fumando, la modalidad del tabaco y la profundidad de la inhalación<sup>1</sup>.

El cigarrillo contiene más de 60 sustancias químicas que han sido identificadas como carcinógenos; entre ellas las principales son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el benzopireno y la nitrosamina asociada al tabaco, conocida como nicotina. Estos carcinógenos pueden activar la proliferación celular y señales de supervivencia, induciendo la formación de lesiones preneoplásicas.

Algunas de las vías de señalización intracelular activadas por el tabaco e involucradas en la carcinogénesis del CP, son las siguientes<sup>2</sup>:

1. Señalización mediada por el Receptor adrenérgico ( $\alpha$ -AR): el  $\alpha$ -AR pertenece a la familia de receptores asociados a la proteína G. La nicotina del tabaco es estructuralmente parecida al agonista del  $\alpha$ -AR por lo que puede unirse al receptor en las células del epitelio pulmonar; esta unión induce la proliferación celular, lo que aumenta la síntesis de ADN a través de la expresión de varios genes, como el gen-2 del Linfoma de Células B (BCL2) y el gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR).
2. Señalización mediada por el Receptor nicotínico de la Acetilcolina (nAChR): los nAChR son receptores de membrana asociados a canales de iones. La nicotina puede mimetizar los agonistas abriendo los canales iónicos e induciendo la liberación de neurotransmisores (NT) y la estimulación de una cascada de señalización intracelular.
3. Señalización mediada por el factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ): el NF- $\kappa\beta$  es un receptor de transcripción nuclear ubicuo. Su activación por el tabaco puede ser a través del oncogen AKT1/2 o a través de una vía similar a la del Factor de Necrosis Tumoral (TNF). El NF- $\kappa\beta$  produce un efecto

carcinógeno directamente a través de la liberación de factores como las Interleucinas (IL), la Ciclooxygenasa 2 (COX2) o las Prostaglandinas (PG), que crean un ambiente proinflamatorio. La exposición mantenida al tabaco produce una inflamación crónica pulmonar que favorece el desarrollo del CP.

4. Señalización EGFR: en las células del CP los radicales de Oxígeno producidos por el tabaco estimulan la enzima convertora del TNF lo que favorece la liberación de proligandos de EGFR que activan dicho receptor y, por consiguiente, estimulan la proliferación celular.
5. Señalización GABA: el Ácido  $\gamma$ -Aminobutírico (GABA) es el NT inhibitor más común del Sistema Nervioso Central (SNC). En estudios recientes se ha visto que en los AC inducidos por la nicotina se producía una infraexpresión de GABA, lo cual puede favorecer el crecimiento tumoral al carecer del efecto supresor de este NT<sup>3</sup>.

Aunque la mayoría de los pacientes con CP son fumadores (85%), sólo el 15% de los fumadores desarrollan un CP. Dejar de fumar disminuye significativamente el riesgo de desarrollar un CP<sup>4</sup> aunque este riesgo nunca llega a igualarse a la población no fumadora. Los principales esfuerzos para disminuir la incidencia y por tanto la mortalidad por CP deben ir dirigidos a evitar el consumo del tabaco.

Pacientes muy fumadores con un estadio inicial de CNMP presentan más riesgo de recaída o de tener un segundo primario que otros tumores. En este campo hay abierta una línea de investigación sobre la Quimioprevención (QP). La QP se

refiere al proceso por el cual mediante el uso de fármacos se interfiere en la carcinogénesis. La QP puede ser primaria, cuyo objetivo es disminuir la incidencia y mortalidad por CP en población con riesgo de desarrollarlo, y QP secundaria, que se dirige a pacientes que tienen o han tenido un CP para evitar la progresión o recaída del mismo. Todos los estudios realizados en este campo han resultado negativos principalmente porque necesitan un gran tamaño muestral y mucho tiempo de seguimiento, lo que les convierte en estudios poco rentables. Hay datos interesantes para el futuro con antioxidantes, antiinflamatorios, Inhibidores Tirocín Kinasa de EGFR (ITK-EGFR) y fitoquímicos, como sustancias que pueden bloquear la carcinogénesis.

Por lo que se refiere al cribado y al diagnóstico precoz, la US Preventive Services Task Force (USPSTF) ha llevado a cabo varios estudios de detección precoz. El estudio de cribado Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)<sup>5</sup> concluyó que la realización de una radiografía de tórax anual no disminuye la mortalidad por CP. Por su parte, el National Lung Screening Trial (NLST)<sup>6</sup>, afirmó que la realización de una tomografía computarizada (TC) de baja dosis de radiación en población de riesgo para desarrollar un CP, sí que disminuye la mortalidad por CP un 20%. El National Comprehensive Cancer Network (NCCN) define la población de alto riesgo como aquellos pacientes entre los 55 y 75 años con un Índice Paquete Año (IPA) igual o superior a 30 y que hayan seguido fumando en los últimos 15 años, o aquellos con un IPA de 20 paquetes/año y alguno de los siguientes factores de riesgo: que cuenten con historia personal de cáncer o alguna enfermedad pulmonar, historia familiar de CP o que haya tenido exposición al radón o a algún carcinógeno (como el asbesto o el humo de diesel). Otro estudio similar llevado a cabo por un grupo alemán y belga

(NELSON), aporta resultados preliminares muy semejantes al NLST<sup>7</sup>. Las guías de la NCCN ya tienen incorporada esta recomendación en pacientes con alto riesgo de CP<sup>8</sup>, sin embargo se impone un análisis coste-beneficio antes de generalizar el cribado de CP con una TC.

El tabaco está relacionado con todos los subtipos histológicos de CP. Pese a que entre los no fumadores la variante AC es la más frecuente, los AC han aumentado su incidencia entre los fumadores debido, en parte, a cambios en el hábito tabáquico y la composición de los cigarrillos (como una menor cantidad de alquitrán y de nicotina)<sup>9</sup>. Hay datos que muestran que el AC presente en no fumadores tiene una patogénesis distinta que el que se desarrolla en fumadores; de hecho, el primero se diagnostica con más frecuencia en mujeres y en regiones de Asia, y suelen tener un curso más indolente.

Desde el punto de vista molecular hay dos vías principales: la vía dependiente de EGFR en no fumadores y la vía V-Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene (K-RAS) dependiente en fumadores<sup>10, 11, 12, 13, 14</sup>. Ambas mutaciones están presentes en el tejido sano adyacente al tumor; en el caso de la mutación EGFR esta presencia en tejido sano llega al 44% de los pacientes con AC y mutación EGFR<sup>15</sup>.

La baja frecuencia de alteraciones moleculares en el epitelio central en pacientes con AC periférico comparada con los pacientes con CE o CMP, sugiere la presencia de dos compartimentos en el pulmón con distintos grados de daño molecular relacionado con el tabaco<sup>16</sup>. Los fumadores que desarrollan CE, tienen más daños genéticos relacionados con el tabaco en la vía central, mientras que

los AC presentan daños principalmente en la vía periférica. Mientras que algunos daños como la inflamación o la activación de la vía de señalización están presentes tanto en la vía aérea central como en la periférica, otros son más específicos de la central (pérdida de heterocigosidad, inestabilidad génica por repetición de microsatélites) o de la periférica (mutación EGFR).

### **1.3. HISTOLOGÍA Y CARCINOGENESIS**

Hay grandes diferencias entre los dos tipos principales de CNMP, el AC y el CE, que tienen relación con el tabaco<sup>17</sup>. Por su frecuencia relativa, el AC es el subtipo más frecuente en no fumadores y el CE en fumadores aunque, como ya se ha mencionado, el subtipo AC está experimentando un aumento de la incidencia en población fumadora en comparación al CE debido al cambio en el tipo de cigarrillos y del hábito tabáquico.

Diferencias por su localización. Los AC suelen asentar en vía periférica y en la unidad bronquioloalveolar mientras que los CE en vía central y bronquios principales.

Diferencias en los genes implicados en la carcinogénesis. El Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1) es exclusivo de los AC; su expresión puede implicar un mejor pronóstico y su ausencia lo contrario. El gen SOX2 está implicado en la carcinogénesis del CE aunque no es exclusivo de éste: en el CE se asocia a buen pronóstico y a malo en el AC.

Diferencias moleculares. El AC puede presentar mutaciones K-RAS, EGFR, HER2, BRAF, TP53 y CDKN2A (K-RAS en fumadores, EGFR y ALK más en no



fumadores), mientras que el CE presenta amplificaciones en las células madre, en el gen YBOX2 y otros.

Diferencias en cuanto a la respuesta a determinados tratamientos. Los AC responden a Pemetrexed, Bevacizumab e ITK a diferencia de los CE.

Diferencias en el estudio inmunohistoquímico (IHQ). El TTF1 y la napsina A son marcadores del AC y la presencia de mucina sólo se observa en algunos AC. La proteína p40, la p63 (aunque menos específica) y la citoqueratina CK5/6 son marcadores de CE.

Como se ha mencionado previamente, el CP desarrollado en no fumadores supone una entidad distinta del desarrollado en fumadores. En población fumadora no hay un subtipo histológico que prevalezca sobre los demás, mientras que en el CP de los no fumadores predomina la variante AC. El CP de los no fumadores suele darse en población más joven y con un elevado porcentaje de mujeres, respecto del CP de fumadores. Aunque el número total de mutaciones es más elevado en el CP de los fumadores, hay más mutaciones diana en el CP de no fumadores, por lo que presentan una mayor tasa de respuesta a terapias dirigidas y una mejor supervivencia.

### 1.3.1. LESIONES PRENEOPLÁSICAS

Aunque la localización típica de cada subtipo de CP está identificada (CE: central, bronquio principal; AC: periférico, bronquiolos y alveolos) el tipo celular del que procede cada uno no se conoce. Las distintas fases preneoplásicas del CE son bien conocidas, a diferencia de las del AC. Estas fases son: epitelio

bronquial normal, hiperplasia de las células basales, metaplasia escamosa del epitelio bronquial, displasia moderada, carcinoma in situ (CIS) y carcinoma invasivo de células escamosas.

Se cree que las células clara y los neumocitos tipo II son las células madre de las vías periféricas pulmonares. De hecho, en AC de localización periférica con frecuencia se encuentran marcadores de dichas células.

La hiperplasia adenomatosa atípica (HAA), se considera lesión preneoplásica del AC de pulmón<sup>18 19</sup>. La progresión de la HAA a AC "in situ", se debe al crecimiento de las células neoplásicas a lo largo de estructuras alveolares, sin invasión. Los AC que proceden de la HAA suelen expresar marcadores de vías periféricas (como las células claras o el surfactante). Esta lesión preneoplásica suele hallarse con más frecuencia en AC y en pacientes asiáticos.

Varios cambios moleculares presentes en AC de pulmón están también presentes en la HAA, lo cual aboga a favor de que se trate realmente de una lesión preneoplásica<sup>20</sup>. Uno de ellos es la mutación en K-RAS (codón 12) presente en casi el 40% de las HAA y que es bastante frecuente en AC de pulmón. Otras alteraciones moleculares son la sobreexpresión de la ciclina D1 (70%) y la proteína Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) (7%). Además se ha observado pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 3p, 9p, 9q, 17q y 17p. La mayoría de estos cambios, si no todos, están presentes en AC de pulmón.

Se ha postulado que la mutación de EGFR es predominante en los AC periféricos lo cual sugiere que proceden de las HAA ya que en varios estudios casi el 90% de los tumores con mutación del EGFR expresaban TTF1 o eran del

tracto respiratorio terminal<sup>21, 22, 23</sup>. Por otro lado se ha visto, que la frecuencia de mutaciones EGFR y K-RAS es distinta en la HAA, AC in situ y AC invasivo: mientras la mutación K-RAS disminuye conforme progresa el AC (33% en HAA y 8% en AC), la mutación EGFR se mantiene igual, lo que sugiere que las HAA con mutación de K-RAS no progresan a AC.

La mutación en el dominio tirosín kinasa (TK) de EGFR se desarrolla en etapas tempranas de la patogénesis pulmonar y se ha visto en tejido de bronquios pequeños y bronquiolos adyacentes a tumores con mutación EGFR: es detectado en tejido sano periférico en el 43% de estos pacientes pero no en los pacientes sin mutación. Aunque el tipo celular sobre el que asienta la mutación EGFR es desconocido, el grupo de Yatabe<sup>21</sup> aboga por que se trata de las células madre de los bronquios y bronquiolos.

### 1.3.2. CARCINOGENESIS

Hay dos genes linaje-específicos que han sido implicados en la patogénesis del CP: la amplificación del TTF1, en AC, y de la proteína SOX2, en CE.

#### 1.3.2.1. TTF1

TTF-1 es una proteína de transcripción nuclear expresada por un gen de la familia NKX2 que se identifica en las células epiteliales embrionarias del pulmón y de la glándula tiroides. TTF-1 se ha utilizado con fines diagnósticos ya que es detectado por técnicas inmunohistoquímicas en carcinomas de la glándula tiroides y del pulmón. Esta proteína está implicada en el desarrollo normal del pulmón: activa la expresión de la proteína surfactante que está expresada

típicamente en las células clara, que son imprescindibles para la diferenciación del neumocito tipo II en vías periféricas<sup>24, 25</sup>. Se sabe que el TTF1 ejerce un papel en el control de la diferenciación tumoral y en la limitación del potencial de metastatización<sup>26, 27</sup>. Este hecho sugiere que los tumores con una ganancia del gen TTF1 tienen un mejor pronóstico, al contrario de los tumores que no la expresan.

En un estudio realizado en 1042 pacientes con AC resecaado se analizaron algunas características clínicas y pronósticas en relación con la expresión de TTF1<sup>28</sup>. La no expresión de TTF1 (TTF1-) se encontró más frecuentemente en varones muy fumadores con un mayor tamaño tumoral y un estadio más avanzado. Los subtipos de AC asociados a TTF1- fueron el acinar, el sólido y el mucinoso a diferencia de los que expresaban TTF1 (TTF1+) que eran AC "in situ", mínimamente invasivos o con componente lepidico. Cabe destacar que todos los casos de AC mucinosos fueron TTF1-, lo que sugiere que una falta de expresión de TTF1 puede inducir la formación de AC mucinosos. Los casos TTF1- presentaban menos mutaciones habituales como la mutación EGFR o K-RAS. No se vieron diferencias en la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) aunque sí que las hubo en el riesgo de recaída con metástasis múltiples en el caso de TTF1- (88,1% frente a 32,4%). Asimismo, los pacientes TTF1- tuvieron una peor supervivencia postrecaída y una peor Supervivencia Global (SG) aunque en el análisis por mutaciones estas diferencias no fueron significativas. Este grupo concluye que el subgrupo de AC TTF1- tiene un peor pronóstico debido, principalmente, a un patrón de recaída más agresivo.

Otro estudio llevado a cabo en 285 pacientes con CNMP en estadios avanzado tratados con un esquema basado en Pemetrexed analizó la expresión de TTF1 y

de la Timidilato Sintetasa (TS)<sup>29</sup>. La expresión de TTF1 fue más frecuente en mujeres jóvenes no fumadoras y con AC. Asoció una mayor tasa de respuestas (TTF1+ 28,1% frente a TTF1- 9,8%), un aumento significativo del Tiempo hasta la Progresión (TTP) (TTF1+ 3,8 meses frente a TTF1- 1,3 meses) y de la SG (TTF1+ 25,4 meses frente a TTF1- 14,2 meses). La ausencia de expresión de la TS también mostró beneficio en las mismas variables. El grupo concluye que la expresión de TTF1 es un factor pronóstico, como se había demostrado en otros estudios, tanto en estadios iniciales<sup>30, 31</sup> como en enfermedad avanzada<sup>32, 33</sup> y podría considerarse como un factor predictivo de respuesta a un esquema con Pemetrexed.

#### 1.3.2.2. SOX2

SOX2 desempeña un papel importante en el desarrollo del pulmón, la tráquea y el esófago. Los estudios de Bass<sup>34</sup> y Hussenet<sup>35</sup> demostraron que SOX2 estaba amplificado en la región cromosómica 3q26.3 en el CE de pulmón y de esófago y esta amplificación provocaba la supervivencia de las células tumorales. La expresión IHQ de SOX2 estuvo ausente en los AC de pulmón y aumentada en los CE. Wilbertz et al<sup>36</sup> demostraron un mejor pronóstico en los CE con expresión de SOX2 y Sholl et al<sup>37</sup> un pobre pronóstico para los AC con expresión de dicha proteína. En otros estudios se ha encontrado esta amplificación de este gen en lesiones preneoplásicas y en estadios iniciales de la enfermedad<sup>38</sup> así como en células epiteliales sanas<sup>39</sup>.

### 1.3.3. NUEVA CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

Con la finalidad de conseguir una terminología y criterios diagnósticos uniformes, principalmente en la variante Carcinoma Bronquioloalveolar (BAC), así como una estrategia multidisciplinar en el manejo de los tejidos para IHQ y estudios moleculares, la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) elaboraron una nueva clasificación histológica del AC de pulmón en 2011<sup>40, 41</sup> que corregía la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2004<sup>42</sup>.

Esta nueva clasificación es aplicable a tumores resecados, biopsias y citologías. Aunque está basada en factores clínicos, moleculares, radiológicos y quirúrgicos, el principal factor tenido en cuenta es el histológico.

La variante BAC desaparece ya que era motivo de muchas discordancias clinicopatológicas por una falta de unidad de criterio. En la nueva clasificación el BAC mucinoso puede corresponder, según el grado de invasión, a: AC "in situ" (AIS), AC mínimamente invasivo (MIA) y AC mucinoso. El BAC no mucinoso corresponde al AC lepidico. Tanto el AIS como el MIA se refieren a un AC con crecimiento lepidico de menos de 3 cm. Tienen un 100% o casi un 100% respectivamente de supervivencia enfermedad-específica tras la resección. Para que el MIA sea definido como tal debe tener menos de 0,5 cm de invasión.

La variante mixta desaparece y se define por el patrón de crecimiento predominante; en este caso se debe indicar el porcentaje de cada subtipo. En estadios iniciales se introduce el AC micropapilar que asocia un peor pronóstico. La variante No Especificado (NE) tiene que usarse lo menos posible.

En los casos en los que haya varios tumores es necesaria una determinación cuidadosa de los subtipos de cada tumor de cara a intentar esclarecer si se tratan de tumores sincrónicos o uno es metástasis de otro.

Los subtipos Acinar, Papilar y Sólido con mucina permanecen así como las variantes Fetal, Coloide, AC con células en anillo de sello y AC con células claras.

Siempre que sea posible las muestras de CP, incluidas las citologías y muestras pequeñas, deben ser tipificadas al menos en AC y CE. En primer lugar porque resulta obligatoria la determinación de la mutación EGFR en los AC ya que se trata de un factor predictivo de respuesta a ITK. En segundo lugar, porque algunos fármacos, como Bevacizumab o Pemetrexed, no deben ser usados en el CE porque pueden resultar deletéreos para el paciente. Es por ello que no podemos conformarnos con una simple distinción entre CMP y CNMP.

Recientemente se ha publicado una actualización de la clasificación por parte de la OMS con pocas novedades<sup>43</sup>. Insiste en que la variante NE debe reducirse al máximo (<5%) y que la determinación de la mutación EGFR debe realizarse en todos los casos de AC.

En las siguientes tablas se describen las equivalencias entre las clasificaciones de 2004 y 2011 (Tabla 1) y el resumen de la última clasificación (Tabla 2).

<b>Tabla 1.- EQUIVALENCIAS ENTRE AMBAS CLASIFICACIONES</b>	
<b>Clasificación 2004 (OMS)</b>	<b>Clasificación 2011 (IASLC, ATS y ERS)</b>
Mixto	(Desaparece)
Acinar	Acinar
Papilar	Papilar
Sólido con mucina	Sólido con mucina
BAC no mucinoso	Lepídico
BAC mucinoso	Mucinoso
Variantes	Variantes:
- Fetal	- AC con patrón fetal
- Mucinoso (coloide)	- AC con patrón coloide
- Células en anillo de sello	- AC de células en anillo de sello
- Células claras	- AC de células claras

<b>Tabla 2.- NUEVA CLASIFICACIÓN AP (2011)</b>	
<b>Lesiones preinvasivas</b>	HAA
	AIS
	- No mucinoso
	- Mucinoso
	- Mixto
<b>MIA</b>	No mucinoso
	Mucinoso
	Mixto
<b>AC invasivo</b>	Lepídico
	Acinar
	Papilar
	Micropapilar
	Sólido con producción de mucina
	Mucinoso
	Coloide
	Fetal (bajo y alto grado)
	Entérico



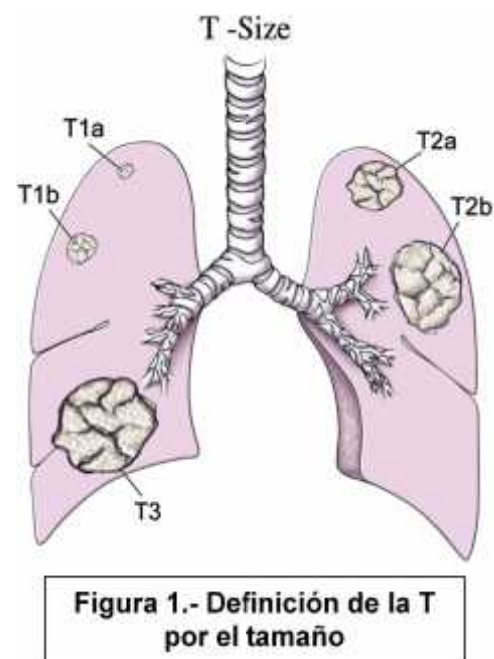
## 1.4. ESTADIFICACIÓN TNM 7ª EDICIÓN

La séptima edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) introduce una serie de cambios en la estadificación del CP<sup>44</sup>. Estos cambios se resumen en: una mayor división de las categorías en función del tamaño del tumor, una reclasificación de los nódulos múltiples, una mejor definición de las estaciones ganglionares y una aclaración del significado de los derrames malignos (pleural y pericárdico).

### 1.4.1. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO TUMORAL (T)

La determinación de la T viene caracterizada por la dimensión mayor del tumor o a la extensión local.

Según el diámetro mayor del tumor podemos hablar de: T1, T2 ó T3. Así un tumor será T1 si mide menos de 3 cm (T1a si es menor o igual a 2 cm, T1b entre 2 y 3 cm), T2 si mide de 3 a 7 cm (T2a entre 3 y 5 cm, T2b entre 5 y 7 cm) y T3 si mide más de 7 cm (Figura 1).



**Figura 1.- Definición de la T por el tamaño**

En cuanto a la extensión local un tumor pasa de ser T1b a T2a si presenta afectación de la pleura visceral, invasión de la vía aérea principal a más de 2 cm de la carina o atelectasia o neumonitis obstructiva parcial (Figura 2). Hablamos de un tumor T3 si hay infiltración de la pleural parietal, del pericardio, de la pared torácica, del diafragma, del nervio frénico o de la pleura mediastínica, si hay

invasión de la vía aérea a menos de 2 cm de la carina principal pero sin infiltrarla, si presenta atelectasia o neumonitis obstructiva completa o existe un nódulo satélite en el mismo lóbulo (Figura 3). La caracterización de T4 es exclusivamente por extensión local y comprende los tumores que infiltran mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina y si presenta un nódulo satélite en otro lóbulo ipsilateral (Figura 4). En la Figura 5 se reflejan los cambios en el estadiaje de los nódulos metastásicos.

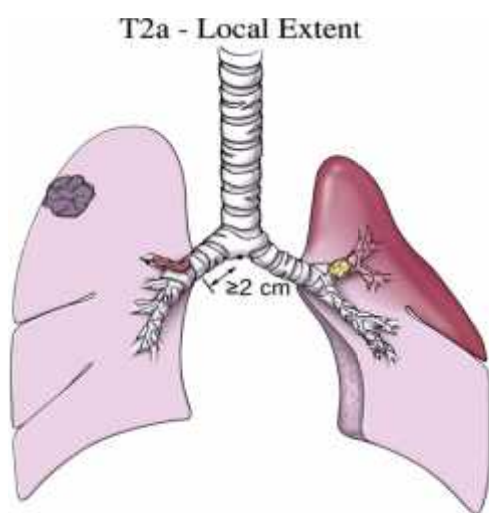


Figura 2.- Definición de T2a por extensión local

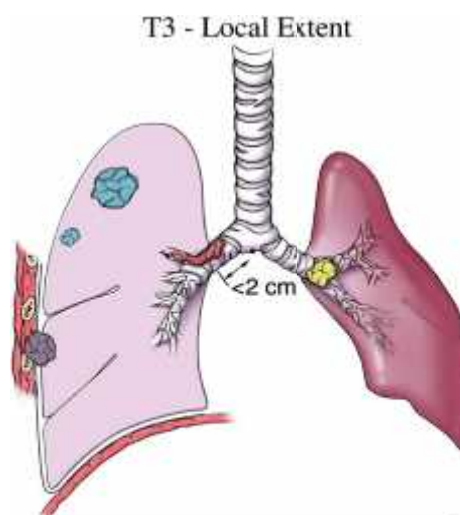


Figura 3.- Definición de T3 por extensión local

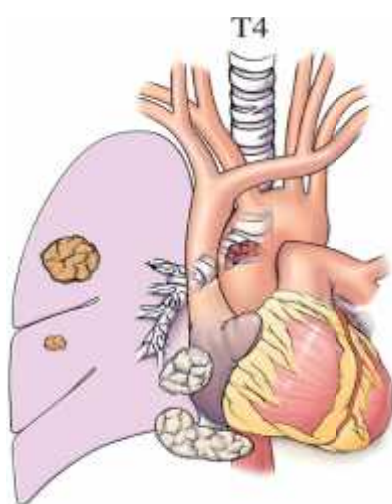


Figura 4.- Definición de T4 por extensión local

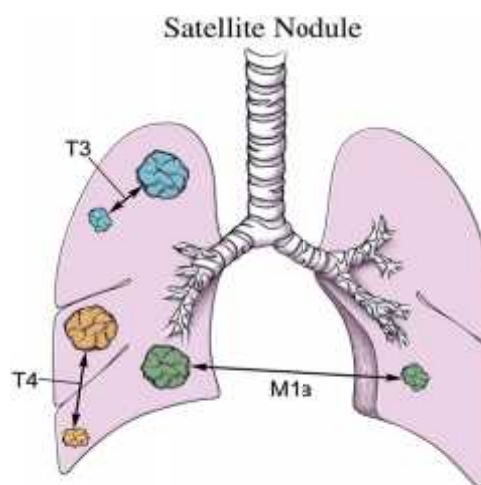
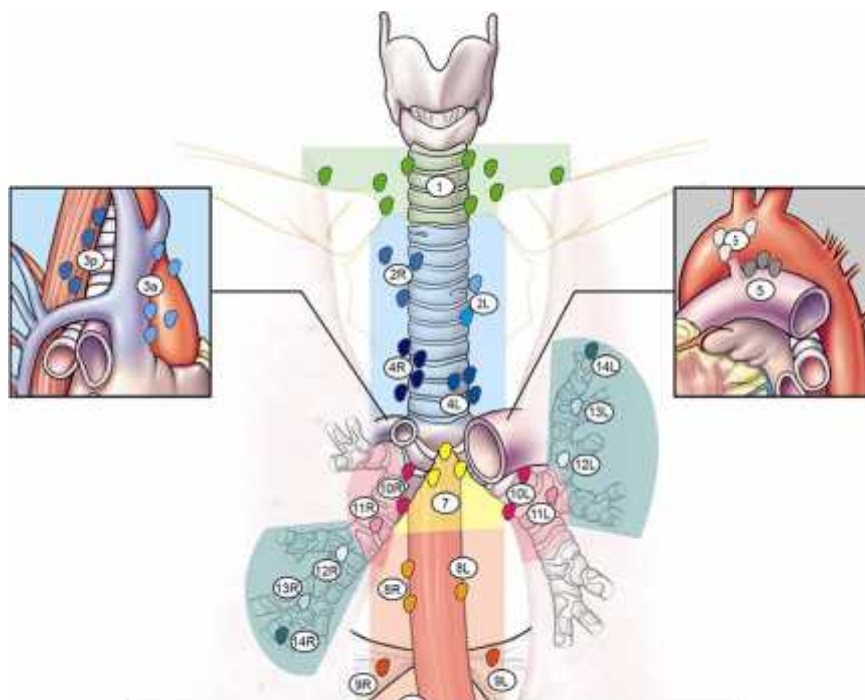


Figura 5.- Reclasificación de los nódulos múltiples

#### 1.4.2. DESCRIPCIÓN DEL ESTADO GANGLIONAR (N)

En cuanto a la definición del estado ganglionar no hay modificaciones muy significativas. La 7ª edición delimita mejor las estaciones ganglionares, introduce la estación supraclavicular como N3 y realiza un traslado de la línea media anatómica al borde paratraqueal izquierdo (Figura 6).

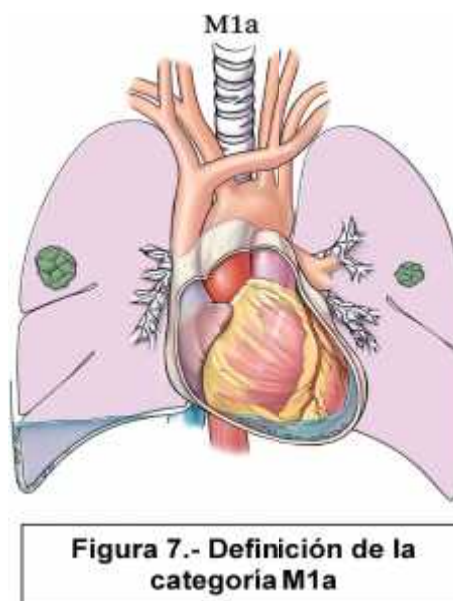
La afectación ganglionar queda de la siguiente manera: N1 si presenta ganglios hiliares o interlobares ipsilaterales, N2 si hay afectación de ganglios mediastínicos ipsilaterales y N3 cuando la afectación ganglionar es contralateral o a nivel supraclavicular.



**Figura 6.- Estaciones ganglionares**

### 1.4.3. DEFINICIÓN DE LAS METÁSTASIS (M)

La 7ª edición distingue entre M1a y M1b. Se habla de M1a si existe derrame pleural o pericárdico, nódulos pleurales o nódulos pulmonares contralaterales (Figura 7). La categoría M1b incluye el resto de localizaciones metastásicas.



Las modificaciones de la 7ª edición respecto de la 6ª se resumen a continuación (Tabla 3).

Tabla 3.- MODIFICACIONES EN EL ESTADIAJE TNM	
6ª EDICIÓN	7ª EDICIÓN
T1 ≤ 3 cm	T1a ≤ 2 cm T1b > 2 cm y ≤ 3 cm
T2 > 3 cm	T2a > 3 cm y ≤ 5 cm T2b > 5 cm y ≤ 7 cm
T3 por extensión local	T3
Nódulos en el mismo lóbulo (T4)	T3
T4 por extensión local	T4
Nódulos en distinto lóbulo ipsilateral (M1)	T4
Derrame pleural (T4)	M1a
Nódulos contralaterales (M)	M1a
Metástasis a distancia (M)	M1b

En la Figura 8 se reflejan los estadios tumorales en función de la clasificación TNM: estadio IA para los tumores T1 N0; IB para los T2a N0; IIA para los T2b N0 ó T1-T2a N1; IIB para T3 N0 ó T2b N1; IIIA para T4 N0, T3-T4 N1 ó T1 a T3 N2; IIIB para T4 N2 ó cualquier T con N3; y finalmente estadio IV para cualquier T y N con M1.

	T1	T2		T3	T4
		a	b		
N0	IA	IB	IIA	IIB	IIIA
N1	IIA	IIA	IIB	IIIA	IIIA
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB

La supervivencia a 5 años por estadios patológicos según el IASLC es: 73% para IA, 58% IB, 46% IIA, 36% IIB, 24% IIIA, 9% IIIB y 13% IV<sup>45</sup>.

Figura 8.- Estadios tumorales TNM

## 1.5. TRATAMIENTO

A continuación se describe el tratamiento en función de la estadificación patológica.

### 1.5.1. ESTADIOS I Y II

#### 1.5.1.1. CIRUGÍA

Según la clasificación expuesta anteriormente, un 20-30% de los pacientes tendrán un estadio I-IIA<sup>46</sup> y serán candidatos a Cirugía. La lobectomía ha demostrado ser superior que la cirugía sublobar.

El Lung Cancer Study Group (LCSG)<sup>47</sup> realizó un estudio prospectivo randomizado de 276 pacientes con CP T1N0M0 de localización periférica con un periodo de reclutamiento entre 1982 y 1988 y un seguimiento de 5 años tras la cirugía. Estos pacientes se randomizaron a lobectomía ó resección limitada (segmentectomía ó resección en cuña). Una vez realizada la cirugía, el patólogo debía confirmar que se trataba de un CNMP de tamaño menor a 3 cm, sin afectación ganglionar (tras un muestreo ganglionar mediastínico adecuado) y que la resección había sido completa. Los resultados en cuanto a SG fueron peores en el brazo de resección limitada con un aumento del 30% del riesgo de muerte global y del 50% del riesgo de muerte por cáncer, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. En la estratificación por subgrupos sí que hubo diferencias en los pacientes con más de 60 años o índice de Karnofsky menor de 100. El riesgo de recaída se vio aumentado de forma significativa en un 75% en el brazo de resección limitada, triplicándose el riesgo de recurrencia locorregional. También hubo diferencias en la función respiratoria postcirugía a los 6 meses siendo peor en el brazo de lobectomía, pero estas diferencias desaparecieron a los 12 y 18 meses. Así pues, el grupo concluye que el tratamiento estándar para CNMP T1N0M0 de localización periférica en pacientes operables es la lobectomía con muestreo ganglionar.

Por el contrario, Okada<sup>48</sup>, en un estudio prospectivo no randomizado de 567 pacientes, con un periodo de reclutamiento entre 1992 y 2001 y una mediana de seguimiento superior a los 5 años, demuestra la no inferioridad de la cirugía sublobar respecto a la lobectomía. Los pacientes incluidos debían tener un estadio clínico T1N0M0, con una T menor o igual a 2 cm, ser de localización periférica, tener diagnóstico histológico de CNMP y cumplir criterios de

operabilidad. Era el propio paciente el que elegía el tipo de cirugía, y durante el acto quirúrgico se procedía a una inspección y muestreo ganglionar detallados. No hubo diferencias significativas en cuanto a la SLE, SG, proporción de recurrencia local, estadios patológicos y complicaciones quirúrgicas. Sí que las hubo en cuanto a deterioro de la función pulmonar postcirugía respecto a la función precirugía y era más llamativo en la rama de lobectomía. Con estos datos, el grupo concluye que la resección sublobar puede ser una opción terapéutica en CNMP periférico estadio IA igual o menor a 2 cm de diámetro. Analizando el estudio de LCSG argumentan que presentan un elevado porcentaje de resecciones en cuña en la rama de cirugía sublobar, siendo que hay pacientes con tumores de 3 cm, y quizá por ello cuentan con un mayor número de recaídas locales abogando a favor de la segmentectomía como tratamiento más seguro en tumores mayores de 2 cm. Por otra parte, la resección en cuña suele implicar un menor muestreo ganglionar haciendo pasar inadvertidas las metástasis ganglionares.

No hay consenso sobre si hay que realizar o no una disección ganglionar mediastínica completa o es suficiente con el muestreo ganglionar. Varias revisiones sobre este tema concluyen que, pese a mejorar el estadiaje ganglionar, aumentar las resecciones completas y asociar un mejor control local, la disección ganglionar completa no está exenta de una mayor morbimortalidad y no ha demostrado un aumento en la SG<sup>49, 50, 51</sup>. Un estudio no randomizado del grupo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)<sup>52</sup> describió un impacto sobre la SG en CP de localización derecha.

La European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) realizó una guía de estadiaje ganglionar<sup>53, 54</sup>. Así mismo es la IASLC quien define cuando podemos hablar de

un muestreo ganglionar completo: se deben incluir al menos 3 ganglios intrapulmonares e hiliares y al menos otros 3 ganglios mediastínicos del nivel correspondiente a la localización del primario<sup>55</sup>.

#### *1.5.1.2. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE*

Del total de pacientes resecados un 30-70% recaerán y fallecerán a causa de la enfermedad. Es por ello que se ha intentado mejorar su supervivencia y disminuir el riesgo de recaída mediante la administración de quimioterapia (QT) adyuvante.

Varios ensayos clínicos en CNMP demuestran un aumento en la SG con distintos esquemas de QT adyuvante que contengan Cisplatino: el International Adjuvant Lung Trial (IALT)<sup>56</sup> y el JBR.10<sup>57, 58</sup>, resultados acordes con los obtenidos en los metanálisis de adyuvancia en CNMP<sup>59, 60, 61</sup>.

Sin embargo, otros ensayos no muestran este beneficio en SG: el Big Lung Trial<sup>62</sup>, el Adjuvant Lung Cancer Project Italy (ALPI)<sup>63</sup> y el Cancer And Leukemia Group B 9633 (CALGB 9633)<sup>64</sup>, probablemente por errores metodológicos como: tener muestras pequeñas, utilizar esquemas de tratamiento muy heterogéneos o muy tóxicos, hacer un escaso seguimiento o incluir exclusivamente estadios IB. El estudio CALGB 9633, que únicamente incluía pacientes con un estadio IB, pese a no encontrar diferencias significativas en supervivencia, observó que aquellos tumores iguales o mayores a 4 cm sí que presentaban un aumento significativo en SG y SLE a favor del grupo que recibió la QT; la disminución del riesgo de muerte fue del 31%, la mediana de SG de 99 meses frente a 77 meses del grupo de observación y se observó un aumento de la SLE del 31%.



El Ensayo ANITA<sup>65</sup> es el que estableció la indicación de adyuvancia con Cisplatino-Vinorelbina en pacientes con CNMP estadios IB a IIIA resecaados. Se randomizaron 840 pacientes a recibir 4 ciclos de Cisplatino-Vinorelbina frente a observación pudiendo recibir posteriormente radioterapia (RT) adyuvante siguiendo los criterios establecidos por el centro. Tras una mediana de seguimiento de 76 meses, la mediana de SG fue de 65 meses frente a 43 meses a favor del grupo de QT, con una disminución significativa del riesgo de muerte; el beneficio absoluto de la QT en SG a los 5 años fue del 8.6% manteniéndose a los 7 años. En cuanto a la SLE la mediana fue de 36 meses frente a 20 meses a favor de la QT, con un beneficio absoluto de la misma a los 5 años del 8.7%. En un análisis univariante se objetivó que la edad inferior a 55 años, el Performance Status (PS) igual a cero, el tipo de cirugía, el no haber recibido radioterapia, los estadios I y II, y la ausencia de afectación ganglionar fueron factores de buen pronóstico. No hubo diferencias en el test de interacción entre los estadios y la QT en SG y tampoco pudieron sacarse conclusiones en cuanto a la afectación ganglionar dado que el número de pacientes en cada subgrupo era muy bajo.

Todos estos datos fueron confirmados por el metanálisis del Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation Collaborative Group (LACE)<sup>66</sup> en el que, tras una mediana de seguimiento de 5.2 años, se observó un beneficio absoluto en SG a los 5 años del 5.4% (el mismo que el observado en el metanálisis del año 1994<sup>59</sup>). Los esquemas de tratamiento utilizados eran heterogéneos pudiendo utilizarse como segundo fármaco Vinorelbina, Etopósido, Alcaloides de la Vinca u otros. En un análisis por subgrupos se observó un beneficio en SG a favor del esquema Cisplatino-Vinorelbina. Al igual que los datos del JBR.10 y el ANITA, no se demostró un beneficio en los estadios IA y IB.

### 1.5.1.3. TERAPIA ANTI-EGFR ADYUVANTE

Con los datos obtenidos en pacientes metastásicos resulta tentador intentar mejorar la supervivencia en pacientes con CNMP portadores de la mutación EGFR administrando tratamientos anti-EGFR en adyuvancia. A este respecto hay una revisión reciente que analiza datos tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia y que se describen a continuación<sup>67</sup>.

El estudio retrospectivo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)<sup>68</sup> incluyó pacientes con AC operado estadios IB a III con mutación EGFR y que habían recibido QT y/o RT adyuvantes. Se observó una tendencia no significativa a aumentar la SLE a 2 años en el brazo que recibió ITK, aunque las curvas de supervivencia terminaron convergiendo por el desarrollo de resistencias adquiridas al tratamiento; sin embargo, a la progresión, el 73% de los pacientes mantuvieron la sensibilidad a las terapias anti-EGFR. Pese a no encontrar diferencias significativas y a tener varios aspectos a mejorar (unificar criterios para seleccionar el tratamiento, tener como objetivo la SLE a 5 años y eliminar el desbalance entre los subgrupos), es el primero en demostrar que Erlotinib o Gefitinib pueden resultar beneficiosos como tratamiento adyuvante en términos de SLE.

El estudio fase II SELECT<sup>69</sup> se realizó con pacientes con CNMP en estadios iniciales resecaados con mutación EGFR que recibieron Erlotinib tras el tratamiento adyuvante correspondiente. Los datos preliminares mostraron una SLE a 2 años del 89% frente al 76% del grupo placebo y más recaídas tras la retirada del ITK aunque podían ser retratadas dado que mantenían la sensibilidad a la terapia anti-EGFR.

El estudio fase III BR19<sup>70</sup> analizó Gefitinib adyuvante frente a placebo en CNMP con estadios IB a IIIA resecaados. No hubo diferencias en SG ni en SLE. El grupo de la revisión justifica que el estudio sea negativo porque el tiempo de tratamiento es demasiado corto, hay un bajo porcentaje de casos con mutación EGFR y es posible que la vía EGFR no funcione en estadios iniciales. Cabe resaltar la consideración de que en estadios iniciales sea menos frecuente la mutación EGFR: bien porque la biología del tumor sea distinta que en la fase avanzada de la enfermedad, bien porque los tratamientos modifiquen dicha biología tumoral.

Otros dos estudios, RADIANT<sup>71</sup> y TASTE<sup>72</sup>, analizan el papel de la adyuvancia con un ITK en CNMP con mutación EGFR. En el RADIANT el grupo que recibió Erlotinib presentó más recaídas en el SNC aunque la SLE a los 2 años era mayor (especialmente en el subgrupo con deleciones -Del- en el exón 19 o en el 21). Estos estudios muestran errores metodológicos y necesitarían una muestra mucho mayor para demostrar diferencias significativas ya que el porcentaje de mutación EGFR en población occidental es muy bajo; por otro lado, es necesario hacer una mejor selección de los pacientes con mayor riesgo de recurrencia (estadios II a IIIA y afectación ganglionar).

También se ha analizado el beneficio de usar un ITK como tratamiento neoadyuvante. Un metanálisis describe un beneficio absoluto de SG a los 5 años del 5%<sup>73</sup>; otros estudios hablan de un aumento en la tasa de resecciones completas en estadios IIIA-N2 tras el tratamiento con algún ITK<sup>74, 75, 76, 77, 78</sup>. Asimismo se han descrito cambios patológicos en los tumores tratados en neoadyuvancia con un inhibidor de EGFR: disminución de la celularidad y del índice de proliferación, sustitución del tejido tumoral por tejido fibrótico y

limitación del tumor residual por el estroma fibroso y tejido linfático<sup>79</sup>. Algunos de estos estudios encuentran un mayor beneficio en poblaciones seleccionadas como mujeres, no fumadores, población asiática e histología no escamosa, coincidiendo con los datos descritos en metastásicos<sup>80</sup>. Se han descrito diferencias en el patrón de diseminación de la enfermedad: los pacientes tratados con Erlotinib neoadyuvante presentaban más recaídas sistémicas con un alto porcentaje en SNC probablemente debido al efecto rebote observado tras la retirada del ITK<sup>81</sup>. Es importante destacar que ninguno de estos estudios ha demostrado un aumento en supervivencia, si bien es verdad que a la recaída se mantenía la sensibilidad a los ITK con una supervivencia libre de progresión (SLP) mayor que en el grupo de QT.

Están en marcha dos estudios en población asiática con CNMP con mutación EGFR y mayor riesgo de recaída por el estadio patológico. El estudio ADJUVANT, fase III que compara Gefitinib adyuvante frente a Cisplatino-Vinorelbina en estadios II y IIIA. Y el estudio EMERGING, fase II que compara Erlotinib neoadyuvante frente a Cisplatino-Gemcitabina en estadios IIIA. Los resultados de ambos estudios nos ayudarán a esclarecer el papel de los ITK como tratamiento perioperatorio en tumores con mutación EGFR.

#### *1.5.1.4. RADIOTERAPIA ADYUVANTE*

El análisis descriptivo del estudio ANITA sugiere que la administración de RT adyuvante puede resultar beneficiosa en los casos con afectación ganglionar N2 y dañina en los N1; en cuanto a los N0, no puede hacer una valoración por no disponer de pacientes suficientes<sup>65</sup>.

Una revisión realizada por el instituto francés Gustave Roussy<sup>82</sup>, analizó distintos ensayos sobre RT adyuvante. Al analizar los ensayos con estadios I concluyeron que no debe administrarse RT adyuvante en estos casos por presentar un efecto deletéreo<sup>83</sup>, aunque sí que es verdad que los beneficios mejoraron con la llegada del acelerador lineal de electrones<sup>84</sup>. Así mismo, el uso de RT asoció una disminución del riesgo de recaída local, aunque los expertos objetan que este riesgo es ya de por sí pequeño en los estadios I<sup>85</sup>. El análisis de los ensayos realizados en estadios II y III puso de manifiesto una disminución del riesgo de recaída local, principalmente en los tumores N2, sin un impacto favorable en la SG (incluso en algunos de ellos influyó negativamente debido a una mayor toxicidad)<sup>86, 87, 88, 89</sup>. Estos datos fueron confirmados por el metanálisis PORT que incluyó 9 ensayos clínicos con un total de 2128 pacientes<sup>90</sup>.

El instituto francés también revisó el papel de la quimioradioterapia adyuvante. El ensayo del grupo ECOG<sup>91</sup> no encontró diferencias en SG ni en disminución del riesgo de recaída local. El metanálisis del CNMP Collaborative Group<sup>92</sup> describió un aumento absoluto de la SG a 5 años del 4% a favor de la QT adyuvante, independientemente de asociar o no RT, tanto secuencial como concomitante.

Debido a que ningún ensayo ha demostrado un impacto sobre la SG, algunos grupos han analizado distintos factores pronóstico que puedan seleccionar mejor a los pacientes candidatos a RT adyuvante. Un estudio retrospectivo<sup>93</sup>, que incluyó a 83 pacientes con CNMP N2 resecaos, analizó distintos factores como la edad, sexo, histología, tamaño del tumor, ganglios afectos, márgenes quirúrgicos, extensión extracapsular y la administración de QT y RT adyuvantes. Únicamente la RT y la extensión extracapsular negativa, demostraron un impacto sobre la supervivencia.

### 1.5.2. ESTADIO III

Históricamente el estadio III era tratado con RT sola; posteriormente fue sustituido por el tratamiento secuencial con QT y RT<sup>94</sup>; en la actualidad el tratamiento estándar es la QT-RT concomitante.

En casos seleccionados se puede plantear cirugía. Hay algunos ensayos randomizados que compararon la QT de inducción seguida de cirugía frente a cirugía sola, con un impacto sobre la supervivencia en el grupo de QT<sup>95</sup>.

La cirugía tras QT neoadyuvante en CNMP estadio IIIA-N2 fue comparada con la RT tras QT en un ensayo de 579 pacientes<sup>96</sup>. Tras 3 ciclos de inducción con un esquema de Cisplatino los pacientes que realizaron respuesta fueron randomizados a cirugía frente a RT. No hubo diferencias en SG ni en SLP. En el grupo de cirugía la realización de lobectomía, la resección completa y una respuesta a nivel ganglionar sin afectación voluminosa, tuvieron una mejor evolución estadísticamente significativa.

El metanálisis realizado por el Non-Small-Cell Lung Cancer Collaborative Group<sup>97</sup> comparó la QT y RT concomitantes frente al tratamiento secuencial en CNMP localmente avanzado. Hubo diferencias en SG a favor de la concomitancia con un beneficio absoluto a los 5 años del 4.5% y una disminución de la progresión local. Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en SLP ni en progresión sistémica. El beneficio en SG fue a costa de una mayor toxicidad esofágica. Tanto el añadir QT de inducción como de consolidación no aportaron beneficio<sup>98, 99</sup>.

No existe una mejoría clara de la escalada de dosis, como se demostró en el estudio de la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)<sup>100</sup> que comparaba 74 Gy frente a 60 Gy y no encontró diferencias.

En cuanto a la RT hiperfraccionada contamos con el estudio fase III del CALGB<sup>101</sup> que incluyó a 458 pacientes con CNMP estadios II y III resecaados. Contaba con tres brazos de tratamiento, uno de ellos incluía RT hiperfraccionada (1,2 Gy por fracción dos veces al día con una dosis total de 69 Gy). La RT hiperfraccionada no fue estadísticamente superior a la estándar.

El estudio RTOG 0324<sup>102</sup> que analizó la combinación de Cetuximab con QTRT en estadios IIIA y IIIB, aportó unos resultados muy prometedores: una tasa de respuestas del 62%, una mediana de SG de 22.7 meses y una SG de 24 meses en el 49.3% de los pacientes. Estos datos de supervivencia son los mejores que la RTOG ha obtenido, aunque en el fase III no se han confirmado<sup>103</sup>.

### 1.5.3. ESTADIO IV

Tres cuartas partes de los pacientes con CNMP tienen un estadio avanzado de la enfermedad (IIIB-IV) al diagnóstico. Hasta hace unos años el tratamiento estándar de esta situación era un esquema de QT con Cisplatino. En las últimas décadas el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas ha mejorado estos resultados, ofreciendo una terapia más personalizada en algunos casos.

#### 1.5.3.1. QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

La QT ha demostrado ser superior que el mejor tratamiento de soporte (BSC) con un impacto sobre la SG y una disminución de la mortalidad a 6, 12 y 18

meses<sup>104</sup>. Los dobletes con Cisplatino aumentan la SG y el control sintomático mejorando la calidad de vida, por lo que han sido durante mucho tiempo el estándar en la primera línea de CNMP con tasas de respuestas del 20-40% y una mediana de SG entre 7 y 12 meses<sup>105</sup>. Diversos esquemas han sido comparados presentando una eficacia similar y perfiles de toxicidad algo distintos<sup>106, 107, 108, 109</sup>.

En un estudio fase III de primera línea la combinación Cisplatino-Pemetrexed demostró la misma eficacia en términos de SG y SLP con una mejor tolerancia comparada con Cisplatino-Gemcitabina. Se observó un aumento de la SG en el subgrupo con histología no escamosa (AC y células grandes) tratado con Cisplatino-Pemetrexed, mientras que en la histología escamosa la SG fue mayor en el brazo contrario<sup>110</sup>. El mantenimiento con Pemetrexed ha demostrado eficacia tras el tratamiento de inducción con un doblete de Cisplatino<sup>111</sup> y también tras la combinación Cisplatino-Pemetrexed (ensayo PARAMOUNT)<sup>112</sup> con un aumento en SG y SLP similar en ambos estudios (mediana de SG y SLP de 13 y 4 meses respectivamente).

Los fármacos que han demostrado un aumento en SG y un mejor control sintomático en segunda línea son: Docetaxel<sup>113</sup>, Pemetrexed<sup>114</sup> y Erlotinib<sup>115</sup>; de ellos el mejor tolerado es Pemetrexed. Recientemente se han introducido en este campo otros tratamientos como Nintedanib<sup>116</sup> (un nuevo inhibidor multikinasa), Ramucirumab<sup>117</sup> (antangiogénico) y los nuevos inmunoterápicos Nivolumab y Pembrolizumab.



### 1.5.3.2. TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) impidiendo la unión con su receptor. Su eficacia ha sido estudiada en dos ensayos fases III. El estudio ECOG 4599<sup>118</sup> se realizó con pacientes con CNMP excluyendo: histología escamosa, metástasis cerebrales, hemoptisis y tratamiento anticoagulante (en base al ensayo fase II<sup>119</sup>). Los pacientes que recibieron QT y Bevacizumab obtuvieron un beneficio en tasa de respuestas objetivas (TRO), SG, tasa de supervivencia a 1 y 2 años y SLP. Un segundo fase III, AVAiL<sup>120</sup>, randomizó a los pacientes a recibir Cisplatino-Gemcitabina-Bevacizumab frente al mismo esquema de QT sola. Confirmó un beneficio en SLP para la rama con Bevacizumab pero sin impacto sobre la SG. Dos estudio fase IV sobre seguridad y efectividad (SAIL<sup>121</sup> y ARIES<sup>122</sup>) obtuvieron datos muy similares.

Se ha estudiado el tratamiento de mantenimiento con Bevacizumab asociado a Pemetrexed en dos estudios fase III con un impacto en SLP aunque no en SG<sup>123,</sup>

<sup>124</sup>.

Siguiendo la misma línea, se ha intentado mejorar la eficacia del mantenimiento con Bevacizumab asociando Erlotinib. El estudio ATLAS<sup>125</sup> comparó Bevacizumab con o sin Erlotinib tras un esquema de QT con Bevacizumab: se observó un aumento significativo en la SLP pero no en la SG y fue a costa de una mayor toxicidad.

### 1.5.3.3. *TRATAMIENTOS DIRIGIDOS*

En los últimos años hemos asistido al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que mejoran los resultados en la población seleccionada por estos marcadores y que por el momento se centran específicamente en el subtipo histológico AC. En el apartado siguiente se describen estos marcadores moleculares y sus respectivas terapias dirigidas.

## 1.6. **MARCADORES MOLECULARES**

El CP es una enfermedad heterogénea con diversas mutaciones somáticas, 10 veces más en los fumadores. En las últimas décadas el estudio de dichas alteraciones genéticas ha supuesto un gran avance en el tratamiento del CP ya que varias de ellas pueden servir de dianas terapéuticas.

Algunas de las alteraciones moleculares descritas en AC de pulmón son: la mutación K-RAS (15-30%), la mutación EGFR (5-40%), la traslocación ALK (5-15%), la amplificación de MET (14%), la sobreexpresión de HER2 (2-4%), la mutación PIK3CA (2%), la mutación BRAF (2%), la expresión de TP53 (50-70%) y, recientemente, la expresión de PD-L1 (45-50%). La mayoría de ellas no son mutuamente excluyentes, salvo por lo que se refiere a PD-L1 que no es bien conocido todavía.

Hay que distinguir entre marcador pronóstico y marcador predictivo de respuesta. Un marcador pronóstico es una característica del tumor o del paciente que predice la evolución posterior independientemente del tratamiento administrado. Un marcador predictivo es un factor clínico o molecular que predice la respuesta a un tratamiento específico.

A continuación nos detendremos en algunos de estos marcadores más habituales (EGFR, K-RAS y ALK) que se determinan en la práctica habitual y en la expresión de PD-L1 (muy en desarrollo en la actualidad) que han sido el objeto de nuestro estudio.

### 1.6.1. EGFR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)

EGFR (Her1/erbB1) es un miembro de la familia de receptores TK ErbB. Fue aislado por primera vez por Stanley Cohen en 1962<sup>126</sup>. La actividad de este receptor puede estar alterada en células cancerosas por mecanismos oncogénicos como: un aumento del número de copias del gen, la sobreexpresión del receptor o la mutación del gen. Estas alteraciones génicas activan el dominio citoplasmático del receptor lo que induce una cascada de señalización intracelular que incluye las vías PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MEK/MAPK y JAK/STAT<sup>127</sup>. La cascada de señalización favorece la antiapoptosis, la angiogénesis, el metabolismo y la proliferación celular, la invasión y la diseminación tumoral, y la resistencia a fármacos antineoplásicos o a RT. Todo ello confiere al tumor un peor pronóstico<sup>128</sup>. La mutación de algunos de los elementos de la vía EGFR es excluyente de la mutación EGFR a excepción de PI3K<sup>129</sup>. Más de un 60% de los CNMP expresan EGFR mediante inmunohistoquímica<sup>130</sup> pero sólo unos pocos son portadores de mutaciones activadoras del gen<sup>131</sup>.

La primera descripción de las mutaciones activadoras del gen fue en el año 2004. Estas mutaciones se encuentran en los cuatro primeros exones del dominio TK del receptor<sup>21, 132, 133 134</sup>. Las mutaciones más frecuentes son: las

delecciones en el exón 19 (pérdida de 9-24 pares de bases) y la mutación puntual en el exón 21 (sustitución de Arginina por Leucina en la posición 858) lo que constituye un 85-90% del total<sup>135, 136, 137</sup>.

La ganancia del cromosoma 7p se ha asociado a la presencia de mutaciones EGFR: la ganancia o amplificación de EGFR aumenta la detección de mutaciones EGFR debido a un fenómeno aberrante de mutación alelo-específica. En el estudio realizado por Yuan et al se vio que la ganancia del cromosoma 7p, incluyendo el gen EGFR, fue más común en AC de pulmón EGFR-mutado, lo cual estuvo en relación con la SG y SLE<sup>138</sup>.

La mutación EGFR es más frecuente en mujeres no fumadoras de origen asiático y con variante AC<sup>139</sup> aunque esto no implica que no haya que considerarlo en varones fumadores. Sí que es extremadamente rara en otras variantes anatomopatológicas, como el CE. También se ha descrito un aumento en las variantes de AC de predominio micropapilar y componente lepidico<sup>140</sup>.

#### *1.6.1.1. FACTOR PRONÓSTICO*

El hecho de que sea un marcador pronóstico es algo discutido.

Algunos estudios, como el INTACT<sup>141</sup> o el TRIBUTE<sup>142</sup>, hablan a favor de que sí lo sea en base a que los pacientes mutados tratados con QT tienen una mejor supervivencia independientemente de haber recibido un ITK.

Otros, como el de Sonobe<sup>143</sup> y el de Young Tae Kim<sup>144</sup>, no son concluyentes. Éste último analiza, de forma retrospectiva, la evolución de los pacientes con CNMP a los que se les sometió a una cirugía completa en relación a su estado mutacional y otras variables. De los 863 pacientes analizados, 354 presentaron

mutación EGFR; la mutación más frecuente fue una Del-19. Las características de los pacientes que presentaban la mutación eran: pacientes jóvenes, estadios iniciales (estadio I 40%), mujeres no fumadoras (62% mujeres y 62% no fumadores), histología AC (54%) o adenoescamoso con subtipo BAC (68%). El 27% del total de pacientes recidivaron; la SG a los 5 años fue del 73% y la SLP a los 5 años fue del 26%. Los pacientes con una mejor supervivencia fueron: mujeres jóvenes no fumadoras con estadios iniciales, con componente BAC y mutación EGFR. Pero al analizar cuál de estos era factor pronóstico sólo lo fueron la edad, el estadio patológico y la exposición al tabaco mientras que la mutación EGFR no resultó ser factor pronóstico. El único factor independiente para la recaída fue el estadio patológico y para la supervivencia postrecaída fue la exposición al tabaco. En relación al tratamiento recibido tras la recaída, en los pacientes sin mutación EGFR no hubo diferencias entre los distintos tratamientos; en cambio, en los EGFR-mutados, hubo una mejor supervivencia en aquellos tratados con un ITK-EGFR. Los autores concluyen que el hecho de que la presencia de mutación estuviera asociada a un mejor pronóstico se debe, probablemente, a la relación con otros factores de buen pronóstico (como la edad, el estadio y la exposición al tabaco), hecho que se demostró al realizar el análisis multivariante en el que la mutación no aparecía como factor pronóstico.

#### *1.6.1.2. FACTOR PREDICTIVO DE RESPUESTA*

La presencia de mutación EGFR es un claro marcador predictivo de respuesta a ITK-EGFR. Los pacientes portadores de la mutación EGFR se benefician del tratamiento con un ITK-EGFR traducido en un aumento de las TRO y de la SLP, en parte debido a una mayor potencia del ITK en los mutados que en los no

mutados en términos de competencia por el Adenosín Trifosfato (ATP)<sup>145</sup> y, en segundo lugar, debido a la ausencia de mutaciones activadoras de K-RAS frecuentes en fumadores y que otorgan una resistencia a ITK-EGFR<sup>146</sup>.

Puede que no todas las mutaciones tengan la misma importancia, como se recogen en un un metanálisis reciente de los ensayos LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 que pone de manifiesto un aumento de la SG en el subgrupo con mutación EGFR y Del-19 a favor de Afatinib<sup>147</sup>.

### *1.6.1.3. TERAPIA ANTI-EGFR*

El desarrollo de la primera molécula ITK-EGFR data de los años 80 pero tardará unas décadas en desarrollarse su utilidad clínica. En la actualidad contamos con tres fármacos anti-EGFR: 2 inhibidores reversibles TK de EGFR, Erlotinib y Gefitinib, y un inhibidor irreversible de la familia de receptores ErbB, Afatinib.

Inicialmente los ITK fueron utilizados en población no seleccionada por mutación EGFR de CP con unos resultados muy discretos. En primera línea hay varios estudios fase II en población no seleccionada según el estado mutacional<sup>148, 149, 150, 151</sup> con una TRO del 4-23%, una mediana de la SLP de 1-3 meses y una mediana de la SG de 5-13 meses. En segunda línea los estudios fase II, IDEAL 1<sup>152</sup> y 2<sup>153</sup> y, posteriormente dos estudios fase III, BR.21<sup>115</sup> e ISEL<sup>154</sup>, demostraron un ligero beneficio a favor de los ITK frente a QT.

Al realizar el análisis por subgrupos se observó una mayor eficacia en una determinada población y, con el descubrimiento de mutaciones activadoras del gen EGFR como factores predictivos de respuesta a ITK-EGFR, se comenzaron a realizar ensayos en población seleccionada por distintas variables. Esta

selección podía realizarse de acuerdo a criterios clínicos (edad, sexo, etnia y exposición al tabaco), criterios moleculares (mutación EGFR) o criterios sugestivos de una potencial intolerancia a la QT (pobre PS o edad avanzada). Así se llevó a cabo, tras varios fase II, el estudio IPASS<sup>155</sup> con una selección de pacientes según criterios clínicos (población asiática, histología AC y no fumadores o exfumadores leves). Hubo grandes diferencias en el subgrupo con mutación EGFR tanto en la TRO como en la SLP a favor del inhibidor.

Estos resultados llevaron a la realización de ensayos clínicos en pacientes con mutación EGFR: OPTIMAL<sup>156</sup>, WJTOG 3405<sup>157</sup> y NEJSG 002<sup>158</sup> en población asiática y EURTAC<sup>159</sup> en población europea. Todos ellos coinciden en un aumento en la TRO (83% vs 36%, 62% vs 32%, 74% vs 31% y 58% vs 15% respectivamente) y en la SLP (13 vs 4 meses, 9 vs 6 meses, 10 vs 5 meses y 9 vs 5 meses respectivamente) al ser tratados con un ITK frente al grupo que recibió QT. Ninguno demostró sin embargo un impacto en la SG.

Un metanálisis del año 2010 concluye que la mutación EGFR es más sensible como factor predictivo de respuesta que el número de copias del gen o los niveles de expresión<sup>160</sup>.

En algunos estudios, aquellos pacientes con una Del-19 tratados con un ITK presentaron una mejor SLP (14 vs 9 meses) y SG (30 vs 14 meses) comparado con los pacientes portadores de la mutación L858R<sup>161, 162</sup>, aunque este hecho no se ha reproducido en todos los ensayos<sup>157, 158, 163</sup>.

Con estos datos la European Medicines Agency (EMA) aprobó como tratamiento de primera línea en CNMP con mutación EGFR Gefitinib en 2009, Erlotinib en 2011 y Afatinib en 2013. Gefitinib y Erlotinib llevaban años utilizándose en

EEUU; el retraso de su autorización en Europa se debe a que ninguno de los ensayos consiguió demostrar un impacto en SG. Los expertos refieren que es difícil de conseguir debido, en primer lugar, al cruzamiento de pacientes con mutación EGFR tratados con QT que a la progresión recibieron un ITK y, en segundo lugar, al hecho de que los dos fármacos han demostrado cierta actividad en segunda línea y mantenimiento (ensayos SATURN<sup>164</sup> e INFORM<sup>165</sup>). De todas formas, dado que en la mayoría de los ensayos la Hazard Ratio (HR) para SG era ligeramente mejor en el brazo de los ITK y la buena calidad de vida asociada a los mismos<sup>166</sup>, llevó a la EMA a aceptar que el tratamiento con un ITK-EGFR supone un claro beneficio para los pacientes portadores de la mutación, también en población anciana y con pobre PS<sup>167, 168</sup>. Esta recomendación está incluida en las guías más importantes como la de la NCCN<sup>169</sup>.

Varios estudios realizados en primera línea en población sin mutación EGFR han resultado negativos en términos de SLP y SG<sup>170, 171, 172</sup>. Con un intento de mejorar los resultados se han llevado a cabo estudios combinando un ITK con QT sin éxito<sup>173, 174</sup>; pero al realizarlos en población seleccionada por el estado mutacional los resultados fueron positivos<sup>175</sup>.

#### *1.6.1.3.1. Tratamiento en primera línea*

Como ya se ha mencionado, existen varios ensayos fase II en primera línea en población no seleccionada por la mutación EGFR que arrojan unos datos de eficacia bastante limitados: unas TRO del 4-23%, una mediana de la SLP de 1-3 meses y una mediana de la SG de 5-13 meses.



El estudio IPASS<sup>155</sup> compara el tratamiento de primera línea con Gefitinib frente a Carboplatino-Paclitaxel en población asiática, histología AC y no fumadores (menos de 100 cigarrillos durante su vida) o exfumadores ligeros (sin hábito tabáquico desde hace 15 años o más, con un IPA igual o inferior a 10). Aunque el estudio estaba planteado como no inferioridad consiguió demostrar la superioridad de Gefitinib frente a QT en la SLP (SLP a 12 meses 24% y 6% respectivamente) y en la TRO (43% frente a 32%). En el análisis por subgrupos se observó un aumento de la SLP en población con mutación EGFR a favor de Gefitinib, mientras que en población sin la mutación el aumento de la SLP se dio en el grupo de QT. Estos datos permitieron concluir que la presencia de mutación EGFR es un factor predictivo de respuesta a ITK-EGFR. En un análisis posterior no se objetivaron diferencias en SG; asimismo se realizó un estudio de biomarcadores donde se observó que el elevado número de copias del gen EGFR debía ir acompañado de la mutación en el gen para asociar un aumento en la SLP<sup>162</sup>.

Otro estudio fase III en población europea, EURTAC<sup>159</sup>, obtuvo resultados muy similares al comparar Erlotinib frente a QT basada en platino como primera línea en CNMP con mutación EGFR. La SLP fue de 9 meses en el grupo de Erlotinib frente a 5 meses en el grupo de la QT; en el análisis por subgrupos el beneficio fue mayor en no fumadores, histología AC y presencia de Del-19. Asimismo se observó un impacto en la TRO aunque no en la SG.

El estudio OPTIMAL<sup>156</sup>, también en primera línea de CNMP con mutación EGFR, aportó un beneficio sobre la SLP de 13 meses frente a 4 meses a favor de Erlotinib.

Como ocurre con otros fármacos, el tumor termina haciéndose resistente a los ITK-EGFR por el desarrollo de resistencias. En este contexto fue desarrollada la molécula Afatinib: un potente inhibidor selectivo e irreversible de la familia de receptores ErbB. Afatinib se une de forma covalente bloqueando las vías de señalización de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los miembros de la familia ErbB: EGFR (ErbB1), HER2, ErbB3 y ErbB4, inhibiendo el crecimiento tumoral. Afatinib es activo en tumores con las mutaciones más comunes de EGFR, las Del-19 y la mutación L858R, y otras menos frecuentes como las presentes en el exón 18 y 21. También ha demostrado actividad en modelos clínicos y preclínicos sobre mutaciones de resistencia adquirida como la mutación T790M, la T854A y las mutaciones del exón 20<sup>176</sup>.

El ensayo LUX-Lung 2<sup>177</sup> comparó la dosis de 40 mg frente a 50 mg en pacientes con mutación EGFR que no habían recibido tratamiento con otro ITK-EGFR aunque sí podían haber sido tratados con QT. No hubo diferencias en la TRO y la dosis de 50 mg asoció una mayor toxicidad.

Se ha sugerido, en base a resultados obtenidos “in vitro”, que en pacientes que han desarrollado resistencia adquirida a un ITK-EGFR sea necesario usar mayor dosis de Afatinib<sup>178</sup>. Es por ello que en pacientes pretratados (al menos una línea de QT y un ITK-EGFR) y que desarrollaron resistencia adquirida (al menos 12 semanas libres de progresión durante el tratamiento con un ITK), se llevó a cabo el estudio LUX-Lung 1<sup>179</sup>. Este estudio comparó Afatinib 50 mg con placebo y fue positivo para la SLP (3 meses frente a 1 mes) pero no para SG.

El mayor ensayo llevado a cabo en población con CNMP y mutación EGFR, LUX-Lung 3<sup>180</sup>, comparó Afatinib frente a Cisplatino-Pemtrexed en primera línea. Afatinib mostró un impacto en la SLP (11 meses frente a 7 meses) en todos los

subgrupos, si bien es verdad que en aquellos portadores de las mutaciones más comunes la mediana de la SLP llegó a 13 meses y, al igual que en otros estudios, las Del-19 asociaron un mayor beneficio que la mutación L858R. En población asiática se realizó el estudio LUX-Lung 6 que obtuvo resultados similares<sup>181</sup>. En la actualidad está en marcha el LUX-Lung 7 en primera línea comparando Afatinib con Gefitinib cuyo reclutamiento ya se ha completado.

En general, los efectos secundarios asociados a los ITK-EGFR son más manejables que la toxicidad por QT. Los más habituales son rash cutáneo, paroniquias y diarreas, debido a que la piel y las mucosas cuentan con una elevada presencia de EGFR. Se ha visto que la aparición de rash cutáneo durante el tratamiento con Erlotinib o Gefitinib puede ser un factor predictivo independiente para la supervivencia y la progresión tumoral<sup>182</sup>. Se han escrito varias guías de manejo de la toxicidad cutánea<sup>183, 184</sup>. La diarrea es secundaria a una elevada secreción de cloruro (diarrea secretora) que si no se controla adecuadamente puede desencadenar deshidratación, insuficiencia renal y alteraciones electrolíticas. Menos frecuente pero potencialmente más grave es la aparición de enfermedad pulmonar intersticial<sup>185</sup>. Otros efectos secundarios son: astenia, náuseas y vómitos, y elevación de las enzimas hepáticas.

La toxicidad asociada a bloqueadores de la familia ErbB, como Afatinib, es muy similar a la desencadenada por los otros ITK-EGFR. Sin embargo hay que puntualizar que el ensayo LUX-Lung 3 describió más diarrea y más rash cutáneo que con los otros ITK-EGFR aunque esta toxicidad fue manejable y, en cualquier caso, mejor tolerada que la asociada a QT.

#### *1.6.1.3.2. Asociación con quimioterapia*

Los ensayos realizados asociando un ITK-EGFR a QT como primera línea de CNMP con mutación EGFR han resultado negativos. Todos ellos mantienen el mismo esquema: se administraron 6 ciclos de QT con un ITK-EGFR y posteriormente se mantuvo el ITK-EGFR hasta progresión o toxicidad. Con Erlotinib hay 2 ensayos: el TRIBUTE<sup>186</sup> (con Carboplatino-Paclitaxel) y el TALENT<sup>187</sup> (con Cisplatino-Gemcitabina). Ninguno demostró un aumento en SG aunque en los 2 estudios el subgrupo de no fumadores presentó un aumento tanto en la SG como en la SLP. Con Gefitinib también se han realizado 2 ensayos similares: el INTACT 1<sup>188</sup> (con Cisplatino-Gemcitabina) y el INTACT 2<sup>189</sup> (con Carboplatino-Paclitaxel) que también fueron negativos.

Mejores resultados se consiguieron al intercalar un ITK-EGFR con QT. El estudio fase II FASTACT 1<sup>190</sup> se realizó en población no seleccionada por mutación EGFR. Se administró Cisplatino/Carboplatino-Gemcitabina cada 28 días y Erlotinib del día 15 al 28 del ciclo. Hubo un aumento de la SLP pero no de la SG. Con estos resultados se llevó a cabo el fase III, FASTACT 2<sup>191</sup>, que confirmó los hallazgos con un aumento significativo de la SLP (8 meses en la rama con Afatinib frente a 6 meses en la rama con placebo) y de la SG (18 meses frente a 15 meses), más llamativo en el grupo con mutación EGFR: la SLP fue de 17 meses frente a 7 meses y la SG 31 meses frente a 21 meses.

En el estudio LUX-Lung 5<sup>192</sup> se administró Afatinib a pacientes que ya habían recibido Erlotinib o Gefitinib; tras una eficacia demostrada al menos durante 12 semanas. A la progresión a Afatinib se randomizaron los pacientes a recibir Afatinib alterno con Paclitaxel semanal o un esquema de QT sola a elección del

investigador. La rama de Afatinib más QT asoció un aumento en la SLP pero no en la SG.

#### *1.6.1.3.3. Tratamiento en segunda línea*

La eficacia de los ITK-EGFR en segunda línea ha sido muy cuestionada.

Los estudios fase II, IDEAL 1<sup>152</sup> y 2<sup>153</sup>, analizaron la eficacia y la seguridad de Gefitinib como tratamiento de 2ª línea en CNMP. Ambos estudios mostraron cierta actividad antitumoral con buena tolerancia a la dosis de 250 mg (TRO 18%, tasa de mejoría sintomática 40%, mediana de SLP 3 meses, mediana de SG 8 meses).

El estudio BR.21<sup>115</sup> comparó Erlotinib frente a placebo con un aumento en la SLP y en la SG. Ese mismo año se llevó a cabo el estudio ISEL<sup>193</sup> que comparaba Gefitinib frente a BSC como tratamiento de 2ª o 3ª línea en población no seleccionada por la mutación EGFR; no hubo diferencias significativas en SG pero en población asiática y no fumadora sí que hubo una mayor eficacia a favor de la rama de Gefitinib.

Al comparar un ITK con el esquema estándar de segunda línea, Docetaxel o Pemetrexed, ya no se encontraron diferencias ni en SLP ni en SG. Es el caso de los ensayos INTEREST<sup>194</sup>, TITAN<sup>195</sup>, TAILOR<sup>196</sup> y DELTA<sup>197</sup>. Todos ellos se han realizado en población no seleccionada por la mutación EGFR (salvo el estudio TAILOR que fue llevado a cabo en población sin la mutación). Algunos metanálisis han analizado estos estudios concluyendo que el tratamiento de segunda línea de CNMP con un ITK no aumenta la eficacia mientras que el

tratamiento con QT en población sin mutación EGFR aumenta la SLP (aunque no la SG)<sup>198, 199, 200</sup>.

#### *1.6.1.3.4. Tratamiento de mantenimiento*

El tratamiento de 1ª línea con QT suele reducirse a 4 o 6 ciclos para limitar la toxicidad. Es por ello que se ha buscado un tratamiento de mantenimiento con algunos fármacos bien tolerados, como por ejemplo Pemetrexed, Bevacizumab o un ITK, para controlar la enfermedad y retrasar así la progresión de la misma.

El ensayo INFORM<sup>201</sup> se llevó a cabo en población asiática no seleccionada por mutación EGFR y comparó Gefitinib frente a placebo como tratamiento de mantenimiento; hubo un aumento de la SLP a favor de Gefitinib (5 meses frente a 3 meses). De forma similar se realizó el ensayo SATURN<sup>202</sup> con Erlotinib, que también demostró un aumento de la SLP (12 semanas frente a 11 semanas).

Existen dos estudios que combinan el mantenimiento con Erlotinib y Bevacizumab. El estudio ATLAS<sup>203</sup>, que tras una 1ª línea de QT con Bevacizumab mantiene Bevacizumab con o sin Erlotinib. Hay un impacto sobre la SLP (5 meses frente a 4 meses) a costa de un aumento de la toxicidad por lo que el grupo concluye que no debe considerarse como una opción de mantenimiento; en SG no se vieron diferencias. El otro estudio, BeTa<sup>204</sup>, comparó Erlotinib con o sin Bevacizumab sin encontrar diferencias en SG (tampoco en población con mutación EGFR).

#### 1.6.1.3.5. Otras terapias anti-EGFR

El Cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR que, tras bloquearlo, lo internaliza llevando a cabo un efecto citotóxico. Se ha probado su eficacia en CNMP con mutación EGFR. En el estudio fase III FLEX<sup>205</sup> se comparó Cisplatino-Vinorelbina frente al mismo esquema con Cetuximab semanal. Se observaron diferencias en SG a favor de la combinación, lo que llevó a la Food and Drug Administration (FDA) a aprobarlo como una opción terapéutica en CNMP con mutación EGFR<sup>8</sup>. Sin embargo, debido a que esta diferencia en SG es pequeña (11 meses frente a 10 meses) y que asociada una gran toxicidad, la EMA no lo ha aprobado.

#### 1.6.1.3.6. Desarrollo de resistencias

Con la finalidad de monitorizar el comportamiento del tumor y planificar el tratamiento conforme a la respuesta patológica obtenida, rebiopsiar al tumor se ha convertido en una necesidad en la práctica clínica<sup>206</sup>. Con las rebiopsias podemos analizar si el tumor ha desarrollado alguna mutación secundaria que le convierta en resistente al tratamiento ITK-EGFR. Debido a que no siempre es posible realizar una rebiopsia resulta interesante analizar las células tumorales circulantes (CTCs) o el ADN circulante (“biopsias líquidas”), técnicas todavía en desarrollo pero próximas a su incorporación a la clínica<sup>207, 208, 209</sup>.

Un alto porcentaje de los tumores que inicialmente responden a un ITK-EGFR terminan desarrollando resistencia a los fármacos tras 9-13 meses de tratamiento<sup>156-159, 210</sup>. Esto se debe, en gran parte, a la selección de clones resistentes a los ITK. El 50% de los casos de resistencias adquiridas son

portadores de la mutación T790M. Esta mutación conlleva un cambio conformacional a nivel del EGFR en el exón 20 que sustituye Metionina por Treonina en la posición 790; este cambio en el receptor impide que se le una el ITK y aumenta la afinidad al ATP a nivel de las kinasas EGFR-nativas, bloqueando la unión de los ITK-EGFR ATP-competitivos<sup>211</sup>. La mutación T790M fue encontrada en al menos la mitad de los pacientes con CNMP que desarrollaron resistencia adquirida a Gefitinib o Erlotinib<sup>212</sup>.

Algunos análisis genéticos de resistencia a fármacos describen un aumento de la mutación T790M en pacientes que progresan durante el tratamiento continuado con un ITK, comparado con los pacientes que lo discontinúan<sup>213</sup>. Además, determinados mecanismos de resistencia adquiridos desaparecen con la retirada del fármaco pudiendo ser reutilizados posteriormente<sup>214</sup>. Esto abre un futuro prometedor en el campo del retratamiento, adyuvancia y neoadyuvancia con un ITK-EGFR.

La mutación también puede estar presente en tumores que no han recibido tratamiento anti-EGFR y estar asociada a la mutación L858R tratándose, en este caso, de una mutación primaria<sup>215</sup>.

Otros mecanismos de resistencias adquiridas son: transformaciones histológicas en carcinomas de células pequeñas, efectos mediados por el estroma tumoral o la activación de vías de señalización paralelas como IGF1R, MET y HER2<sup>216, 217, 218</sup>. En algunos estudios hasta un 20% de los pacientes mostraron amplificación del gen MET lo que activa ErbB3 y consecuentemente AKT, causando la evasión a la apoptosis y resistencia a los ITK<sup>219, 220</sup>. En aquellos casos en que se demostró una amplificación del gen MET, se está estudiando la asociación de un inhibidor de MET con un ITK-EGFR<sup>221, 222</sup>. Por otro lado, aquellos otros en que



está implicada la vía AKT, podrían beneficiarse de un antagonista de AKT<sup>223, 224</sup> o un inhibidor de PI3K<sup>225</sup>. La vía HER2 puede aumentar la señal mitógena de EGFR, las mutaciones somáticas en HER2 y amplificación o sobreexpresión de HER2, presentes en un 2%, 2-10% y 40% de los AC respectivamente<sup>226, 227</sup>. Otros mecanismos de resistencia primaria son cambios en el equilibrio de la fosforilación-desfosforilación de HER3, el cual carece de actividad kinasa pero puede formar heterodímeros con otros receptores de la familia ErbB; esto supone la razón fundamental para la formación del bloque EGFR/HER2/HER3<sup>228</sup>.

#### **1.6.2. EML4/ALK (ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE)**

ALK es una proteína transmembrana dependiente de receptor que en su forma inactiva es proapoptótica y en su forma activa antiapoptótica. Pertenece a la familia de receptores de la insulina; está formada por un gran dominio extracelular y otro dominio tirosín-kinasa intracelular. La principal alteración genética del gen ALK es su reordenamiento que resulta en la formación de genes de fusión múltiple implicados en la carcinogénesis. Esta fusión produce la activación constitutiva de la kinasa ALK que, a través de una serie de cascadas intracelulares, favorece la supervivencia celular y la transformación neoplásica. La proteína de fusión formada por EML4 y ALK fue la primera detectada en CNMP en el año 2007<sup>229</sup> y está presente en un 5% de los pacientes con AC.

Los tumores con reordenamiento ALK típicamente son AC acinares y suelen expresar TTF1. La presencia de dicha fusión es excluyente de las mutaciones EGFR y K-RAS, y predice resistencia al tratamiento con ITK; suele ser más

frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores, occidentales, histología con células en anillo de sello y estadios avanzados<sup>230, 231, 232, 233, 234</sup>. Tienen más predisposición a la diseminación ganglionar y a presentar metástasis cerebrales, presentan una corta supervivencia y responden a fármacos anti-ALK, como se menciona a continuación.

#### *1.6.2.1. TERAPIA ANTI-ALK*

Crizotinib, es un inhibidor selectivo tirosín-kinasa de las kinasas ALK (y sus variantes oncogénicas como eventos de fusión y mutaciones seleccionadas), MET y ROS1. La EMA lo aprobó como tratamiento de segunda línea en CNMP con traslocación ALK en base a dos estudios multicéntricos de un brazo de tratamiento, PROFILE 1001<sup>235</sup> y 1005<sup>236</sup>. Contaban con una muestra de 125 y 261 pacientes respectivamente; los datos de eficacia fueron: TRO 60% y 50%, y mediana de SLP 9 meses y 8 meses. En base a esto se llevó a cabo el fase III, PROFILE 1007<sup>237</sup>, que comparaba Crizotinib 250 mg vía oral frente a Pemetrexed o Docetaxel tras progresión a una línea con platino en población con traslocación ALK demostrada. El estudio fue positivo para SLP (7 meses frente a 3 meses) y TRO (65% frente a 20%), asociando una mejor calidad de vida que los tratados con QT. La SG no alcanzó la significación estadística debido, probablemente, al cruzamiento de pacientes de la rama de QT que a la progresión podían ser tratados con Crizotinib como en el caso de los ITK anti-EGFR. Los principales efectos secundarios fueron: alteraciones visuales, alteraciones gastrointestinales y elevación de las enzimas hepáticas.

En primera línea, el ensayo fase III PROFILE 1014<sup>238</sup>, comparó Crizotinib con Pemetrexed más Platino. La mediana de SLP fue de 11 meses frente a 7 meses y la TRO fue de 74% frente a 45%, ambas estadísticamente significativas. La duración de la respuesta también fue mayor en el grupo de Crizotinib (11 meses frente a 5 meses). No hubo diferencias en cuanto a SG (se permitió el cruzamiento de pacientes) y Crizotinib fue mejor tolerado.

Al igual que ocurre con la mutación EGFR, los pacientes con traslocación ALK terminan desarrollando resistencias al tratamiento. En el estudio PROFILE 1001 algunos pacientes ALK positivos no alcanzaron respuesta a Crizotinib lo que sugiere la existencia de resistencias primarias. Katayama et al<sup>239</sup> describen cuatro mutaciones en el dominio tirosín-kinasa de ALK, que confieren distintos grados de resistencia a Crizotinib y están presentes en el 22% de los casos: G1202R, S1206Y, L1196M y 1151Tins.

Ceritinib es un inhibidor TK de segunda generación, veinte veces más potente que Crizotinib<sup>240, 241</sup>. El estudio fase I ASCEND-1<sup>242</sup> con 114 pacientes mostró la eficacia de Ceritinib en CNMP con traslocación ALK tratados o no con Crizotinib, incluyendo pacientes con metástasis cerebrales. La TRO para aquellos pacientes que al menos recibieron 400 mg diarios de Ceritinib fue del 58% y la mediana de la SLP 7 meses. En los 80 pacientes que habían recibido previamente Crizotinib, la TRO fue del 56%, y en los 34 nativos para un inhibidor de ALK, fue del 62%. Los principales efectos secundarios registrados fueron: diarreas, vómitos, deshidratación, elevación de transaminasas e hipofosforemia.

Ceritinib ha mostrado eficacia en las mutaciones más frecuentes (L1196M, G1269A, S1206Y, y I1171T), mientras que tumores con otras mutaciones (C1156Y, G1202R, 1151Tins, L1152R, y F1174C) también fueron resistentes a

Ceritinib<sup>239, 243</sup>. Están en marcha dos ensayos clínicos fase III comparando Ceritinib frente a QT en primera y segunda línea (ASCEND-4 y ASCEND-5).

Alectinib es otro inhibidor de ALK de segunda generación que aumenta la sensibilidad y selectividad en tumores que presentan las mutaciones L1196M, F1174L y R1275Q. El primer estudio fase I-II se realizó en población japonesa<sup>244</sup>. Los pacientes tenían que haber recibido al menos una línea de QT y ser nativos para terapia anti-ALK. La dosis recibida fue de 300 mg dos veces al día; la TRO fue del 93% y la mediana de la SLP no se alcanzó. Como principales efectos secundarios se describieron: disgeusia, elevación de las transaminasas, hiperbilirrubinemia, deterioro de la función renal y rash cutáneo. Otro estudio se realizó en población pretratada con Crizotinib, obteniendo una tasa TRO del 55% incluyendo 12 pacientes con metástasis cerebrales de los cuales 11 respondieron<sup>245</sup>. Al igual que Ceritinib, están en marcha más estudios, uno de ellos comparado con Crizotinib en pacientes nativos para inhibidores de ALK.

### 1.6.3. K-RAS (V-KI-RAS2 KIRSTEN RAT SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG)

K-RAS se trata de una GPTasa de bajo peso molecular cuya activación conlleva dos cascadas de señalización principales: la vía MAPK, que regula la proliferación y la apoptosis, y la vía PI3K, implicada en la antiapoptosis y supervivencia celular. Se considera el oncogen mutado con más frecuencia en CP. La mayoría de las mutaciones ocurren en el codón 12 y en el 13<sup>246, 247</sup> consistentes en la sustitución de la Glicina 12 y 13 respectivamente por otro

aminoácido, con la activación constitutiva del gen y de las cascadas de señalización asociadas.

La presencia de dicha mutación está relacionada con la exposición al tabaco y al asbesto<sup>248, 249</sup>; su incidencia es baja en Asia, principalmente entre las mujeres<sup>250, 251</sup>.

Los pacientes con dicha mutación tienen un peor pronóstico ya que implica una enfermedad más agresiva y con una evolución más corta<sup>252, 253, 254</sup>. Además se trata de un factor predictivo negativo de respuesta a platinos en adyuvancia y a anti-EGFR<sup>255</sup>.

#### *1.6.3.1. TERAPIA ANTI-MEK*

Selumetinib es un ITK ATP-independiente de las kinasas MEK 1 y 2. Estas kinasas son activadoras de la vía RAS/RAF/MEK/ERK por lo que al inhibir MEK se bloquea la vía dependiente de RAS. Tras el estudio fase I que mostró la tolerabilidad y eficacia de Selumetinib<sup>256</sup>, se llevó a cabo un fase II en población no seleccionada por el estado mutacional de K-RAS<sup>257</sup>. Este ensayo mostró un beneficio discreto de Selumetinib frente a Pemetrexed. En base a datos preclínicos por los que se conocía una actividad sinérgica entre Selumetinib y Docetaxel<sup>258, 259</sup>, se llevó a cabo el estudio fase II que comparaba Docetaxel más Selumetinib frente a Docetaxel más placebo en segunda línea de CNMP con mutación K-RAS<sup>260</sup>. Hubo diferencias significativas en SG (9 meses frente a 5 meses) y en SLP (5 meses frente a 2 meses) a favor de Selumetinib a costa de una alta tasa de toxicidad grado III-IV. Los principales efectos secundarios fueron neutropenia, fiebre neutropénica, disnea y astenia.

Otros fármacos inhibidores de MEK han sido estudiados en segunda línea en población con mutación K-RAS. Trametinib, inhibidor multikinasa, ha sido comparado con Docetaxel sin encontrar beneficio<sup>261</sup>. En otros estudios su eficacia ha resultado ser similar con independencia del estado mutacional, lo que hace pensar que la mutación K-RAS no sea un verdadero biomarcador o que haya otros genes relacionados con la sensibilidad a los inhibidores de MEK. Un estudio fase III reciente, JUNITER<sup>262</sup>, comparó Abemaciclib con Erlotinib también en segunda línea. Los resultados muestran una HR para la SG de 0,75 y para la SLP de 0,67.

Son necesarios más estudios en CNMP con mutación K-RAS.

#### 1.6.4. PD-L1 (PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1)

Recientemente se ha descrito el papel que juegan determinadas moléculas en el control de la respuesta inmune linfocitaria ante las células tumorales: este es el caso de PD-1 (anti-programmed cell death-1), miembro de la familia de proteínas CD28, y su ligando PD-L1. Los linfocitos T (LT) expresan en su superficie PD-1 que, al unirse a PD-L1, inhibe la actividad citotóxica linfocitaria. La expresión de PD-L1, presente en el 45-50% de los casos de CNMP, es un mecanismo adaptativo del tumor inducido por el microambiente tumoral, que bloquea la respuesta antitumoral de los LT<sup>263, 264</sup>. PD-1 también interviene en la respuesta inmune mediada por linfocitos B y natural killers, siendo otra vía inhibida por tumores que expresen PD-L1<sup>265</sup>.

#### *1.6.4.1. FACTOR PRONÓSTICO*

No hay consenso sobre si la expresión de PD-L1 en el tumor asocia un mejor o peor pronóstico. Algunos estudios consideran la expresión de PD-L1, tanto por inmunofluorescencia como por IHQ, como un factor de buen pronóstico<sup>266, 267</sup>. Otros lo consideran de mal pronóstico<sup>268, 269, 270, 271, 272, 273, 274</sup>, y algunos no encuentran relación entre su expresión y la evolución de la enfermedad<sup>275</sup>.

Un estudio retrospectivo con dos cohortes, una griega de 340 pacientes con CNMP y otra americana con 204, concluye, con las limitaciones propias de un estudio retrospectivo que cuenta con una muestra pequeña, que la expresión de PD-L1 está relacionada con la presencia de linfocitos intratumorales (TILs) y un aumento de la SG<sup>276</sup>.

#### *1.6.4.2. FACTOR PREDICTIVO DE RESPUESTA*

Varios estudios han mostrado una asociación entre la expresión PD-L1 y la respuesta a inhibidores de la vía PD-1<sup>264, 277</sup>.

#### *1.6.4.3. RELACIÓN CON MUTACIONES SOMÁTICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN*

Algunos estudios han reflejado que el tratamiento con inhibidores de la vía PD-1 es más efectivo en fumadores, cuyos tumores suelen expresar más mutaciones somáticas como K-RAS, lo que hace intuir una relación con las distintas mutaciones de CP<sup>278</sup>. Estudios más recientes han puesto de manifiesto que la presencia de mutación EGFR induce la expresión de PD-L1 y esta expresión puede ser reducida al bloquear la vía EGFR, con un impacto en SG<sup>279</sup>. Los

pacientes portadores de mutación EGFR y altos niveles de de PD-L1, responden mejor a Erlotinib y Gefitinib debido a esa disminución en la expresión de PD-L1 secundaria al bloqueo de la vía EGFR, manifestando así una relación entre el estado mutacional y la inmunogenicidad<sup>280</sup>. Es por ello que el tratamiento combinado anti-EGFR y anti-PD-L1 puede ser un gran paso a la hora de retrasar la progresión de la enfermedad de estos pacientes.

Un estudio retrospectivo<sup>281</sup> que incluyó a 125 pacientes con CNMP, contaba con 96 pacientes con mutación EGFR, 29 con mutación K-RAS, 10 con traslocación ALK y 30 nativos para estas mutaciones (denominados “triple negativos”). La determinación de PD-1 y PD-L1 se hizo por técnicas de IHQ, siendo positiva cuando la tinción era 2+ o 3+ en más del 5% de las células tumorales. La expresión de PD-1 fue mayor en pacientes varones, fumadores, variante AC y con mutación K-RAS. En cambio PD-L1 se observó más en mujeres, no fumadores, variante AC y mutación EGFR. Entre los pacientes tratados con un ITK-EGFR, aquellos que expresaban PD-L1 respondieron mejor al tratamiento en términos de TRO, SLP y SG a diferencia de los que expresaban PD-1. También se observó una mayor expresión de PD-L1 en pacientes con traslocación ALK, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa y no se tradujo en un impacto en la eficacia de los tratamientos anti-ALK.

Otras vías asociadas a la expresión de PD-L1 son la vía PI3K/AKT, PI3K/mTOR y la vía STAT<sup>282</sup>.



#### 1.6.4.4. PD-L1 EN ESTADIOS INICIALES

No contamos con muchos datos en estadios precoces. Un grupo japonés analizó la expresión de PD-L1 en piezas quirúrgicas de CNMP<sup>283</sup>. Ésta fue mayor en mujeres, no fumadores, AC y con mutación EGFR. Un análisis multivariante puso de manifiesto que la mutación EGFR y la variante AC asociaron una mayor expresión de PD-L1 independientemente de otros factores. La mayor expresión de PD-L1 estuvo asociada a una menor SG (mediana de SG 56 meses frente a 72 meses), siendo la expresión de PD-L1 y el estadio patológico los únicos factores independientes asociados a SG, por lo que el grupo concluye que la expresión de PD-L1 es un factor pronóstico negativo. Al igual que en otros estudios la expresión de PD-L1 fue mayor en líneas celulares que eran portadoras de la mutación EGFR; la inhibición de esta vía por medio de ITK-EGFR conlleva una disminución en la expresión de PD-L1 en las líneas celulares EGFR-mutadas. Asimismo, el tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 inhibe el crecimiento tumoral y aumenta la SG en tumores con mutación EGFR, lo que sugiere que el bloqueo de la vía PD1-PDL1 puede aumentar la eficacia del tratamiento anti-EGFR debido a la activación de la respuesta inmune antitumoral<sup>279</sup>. En células resistentes a ITK-EGFR portadoras de la mutación T790M, se observó que la expresión de PD-L1 seguía elevada pese al tratamiento anti-EGFR, sugiriendo que el bloqueo de esta vía puede ayudar a vencer las resistencias adquiridas a ITK. Las curvas de SG según la expresión de PD-L1 se separaron a partir del sexto año de la resección, tiempo que tarda el tumor en escapar de la inmunidad celular con niveles elevados de PD-L1. Este hecho anima a que se hayan planteado estudios de adyuvancia con anti-PD-1 y anti-PD-L1.

Contamos con otro estudio llevado a cabo por un grupo australiano en 678 pacientes con CNMP y estadios precoces<sup>284</sup>. Realizaron la determinación de la expresión de PD-L1 mediante IHQ y definieron una alta expresión de PD-L1 como la positividad en más del 50% de las células tumorales. El 33% de los casos expresaban PD-L1 y en el 7% esta expresión era alta. La histología escamosa y de células grandes tenían una expresión más elevada que los AC (8%, 12% y 5% respectivamente), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. La sobreexpresión de PD-L1 estaba asociada a pacientes jóvenes y tumores de alto grado; en cambio no se observó asociación con el género, el tamaño tumoral, la afectación ganglionar o la presencia de mutación EGFR o K-RAS. En un análisis multivariante se observó que los pacientes con una mayor expresión de PD-L1 tenían una mayor SG ( $p < 0,05$ ).

#### *1.6.4.5. CUESTIONES PENDIENTES EN LA DETERMINACIÓN DE PD-L1*

Algunos biomarcadores son dicotómicos (positivo-negativo, mutado-no mutado) pero en otros no está tan claro el punto de corte, como ocurre con PD-L1, lo que dificulta la comparación entre unas técnicas y otras. Por ello, distintos estudios aportan prevalencias diferentes de expresión de PD-L1. Yang et al<sup>267</sup> definen la expresión de PD-L1 como la positividad del 5% de las células tumorales, obteniendo así una prevalencia del 40% en estadios I de AC. Boland et al<sup>285</sup> aportan unas cifras del 20% en estadios quirúrgicos de CE. El grupo de Chen<sup>274</sup> utiliza un método más complejo para determinar la expresión de PD-L1 basado en la intensidad y porcentaje de las células teñidas, reportando una prevalencia del 57% en estadios I-III de CNMP.

#### 1.6.4.6. TRATAMIENTOS ANTI-PD-1 Y ANTI-PD-L1

La inmunoterapia representa un paradigma nuevo para el oncólogo acostumbrado al manejo de citostáticos y terapias dirigidas. Mientras que los citostáticos destruyen directamente la célula tumoral y las terapias dirigidas se basan en vías de señalización oncogénicas, la inmunoterapia va orientada al sistema inmune propio del paciente con el objetivo de estimular la inmunidad antitumoral. Asimismo, lo habitual en las terapias dirigidas es que el tumor que expresa la mutación diana responda al fármaco que bloquea esa vía; es el caso, como se ha desarrollado en apartados anteriores, de la mutación EGFR o el reordenamiento de ALK: los tumores que expresan estas alteraciones genéticas, responden mejor a anti-EGFR y anti-ALK respectivamente, que los que no las expresan. En cambio, aunque la eficacia de anti-PD-L1 es mayor en pacientes que expresan PD-L1, podemos encontrarnos con pacientes que no expresen PD-L1 y respondan a la inmunoterapia que también actúa en el microambiente tumoral<sup>286</sup>.

En base a los estudios fase I, un metanálisis analizó la seguridad y eficacia de anticuerpos contra PD-1 o su receptor<sup>287</sup>. La TRO observada fue del 22% con anti-PD-1 y del 19% con anti-PD-L1; en el caso de anti-PD-1, la TRO y la tolerancia fue mayor con la dosis de 3 mg/kg que con las dosis de 1 o 10 mg/kg. La tolerancia fue adecuada con una tasa de efectos adversos grado 3-4 del 17% con anti-PD-1 y del 32% con anti-PD-L1; esta toxicidad consistió en astenia, alteraciones gastrointestinales, alteraciones cutáneas y neumonitis. En general, las respuestas fueron menores y la toxicidad mayor que la asociada a QT o ITK, aunque esto puede ser debido a un corto seguimiento.

Nivolumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor PD-1 ya ha sido aprobado para CE en base al estudio fase II Checkmate-063<sup>288</sup> y al fase III Checkmate-017<sup>289</sup>. En CNMP de histología no escamosa se llevó a cabo el estudio fase III Checkmate-057<sup>290</sup> en el que se comparaba con Docetaxel en segunda línea. La dosis administrada de Nivolumab fue de 3 mg/Kg cada 2 semanas. La SG fue mayor para la rama que recibió Nivolumab con una mediana de 12 meses frente a 9 meses para los que recibieron Docetaxel. También se encontró una mayor TRO a favor de Nivolumab (19% frente a 12%) mientras que no se encontraron diferencias en SLP. La falta de impacto en la SLP pudo ser debida a una mayor SLP en el grupo de Docetaxel de la obtenida en otros estudios; por otra parte, algunos subgrupos, como los pacientes fumadores o portadores de la mutación EGFR, obtuvieron una mejor SLP con Docetaxel, lo que puede ir en detrimento de la SLP en el grupo contrario. Esto contradice lo mencionado en párrafos anteriores: la sensibilidad a inhibidores de los puntos de control de la respuesta inmune es mayor en tumores portadores de mutaciones somáticas; sin embargo, el estudio Checkmate-057 no fue diseñado con este propósito. El aumento de eficacia de Nivolumab fue independiente de los niveles de expresión de PD-1, aunque en el análisis interino un test de interacción mostraba una asociación fuerte entre la expresión de PD-L1 y la evolución en todos los marcadores de eficacia. Con estos datos Nivolumab ha sido aprobado por la FDA para tratamiento de segunda línea de CNMP no escamoso.

Está en marcha el desarrollo de otros anticuerpos contra el ligando (BMS-936559, MDPL 3280A y MEDI 4736) y el receptor (Pembrolizumab)<sup>291, 292</sup>.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1. HIPÓTESIS

La expresión de PD-L1 (Programmed Death Ligand-1) determinada mediante inmunohistoquímica puede tener utilidad en el diagnóstico y tratamiento de los cánceres de pulmón. Por un lado, como factor pronóstico y, por otro, como factor predictivo de respuesta en aquellos pacientes cuyos tumores lo expresen para utilizar los nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta diana terapéutica, la vía PD-1-PD-L1.

Su frecuencia ha sido poco estudiada en los Adenocarcinomas de pulmón que se diagnostican en estadios precoces y son candidatos a cirugía.

Esta expresión de PD-L1 puede tener relación con la existencia de otras alteraciones moleculares que son frecuentes en el Adenocarcinoma de pulmón metastásico: mutaciones en el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), reagrupamientos en el gen de la Kinasa de la Leucemia Aguda (ALK) y mutaciones en el homólogo del oncogén vírico del sarcoma murino de Kirsten (K-RAS).

Se ha planteado este trabajo de investigación para conocer la frecuencia de la expresión de PD-L1 y su relación con las características clínicas de los pacientes, la extensión tumoral al diagnóstico y la correlación con los marcadores moleculares descritos.

## 2.2. OBJETIVOS

1. Presentar las características de una serie de pacientes con Adenocarcinoma de pulmón en estadios precoces resecados en el Hospital Universitario Miguel Servet.
2. Describir la frecuencia de la expresión por inmunohistoquímica de PD-L1 en las muestras de los tumores resecados.
3. Detallar la incidencia de las alteraciones moleculares más frecuentes en los Adenocarcinomas de pulmón en esta serie de pacientes con estadios precoces: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Acute-Leukemia Kinase (ALK), Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog (K-RAS).
4. Analizar la correlación de estas determinaciones histológicas y moleculares con las características clínicas de los pacientes, su hábito tabáquico, el estadio al diagnóstico y otros factores.
5. Investigar el valor pronóstico de la expresión de PD-L1 y de los marcadores moleculares EGFR, ALK y K-RAS respecto del tiempo hasta la recaída y la supervivencia global en esta serie de pacientes.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



Se ha realizado un estudio retrospectivo que ha incluido los pacientes diagnosticados de Adenocarcinoma de pulmón que fueron intervenidos con intención radical por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Miguel Servet entre los años 2004 y principios del 2011.

Se han recogido sus características demográficas y epidemiológicas, los datos del diagnóstico inicial y de la estadificación tumoral, los tratamientos administrados y su evolución posterior mediante la revisión de historias clínicas.

Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado para la utilización de sus datos con fines de investigación y el estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en su reunión del día 01/07/15, Acta número CP12/2015.

### **3.1. VARIABLES ANALIZADAS**

#### **3.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS**

De cada paciente se ha registrado el sexo y la edad al diagnóstico que ha sido calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha del diagnóstico.

Se ha recogido la exposición al tabaco definida de la siguiente manera: no fumadores, aquellos que han fumado menos de 100 cigarrillos en toda su vida; exfumadores, los que llevan un año o más sin fumar; y fumadores el resto de pacientes. El grado de exposición al tabaco se ha recogido de acuerdo con el Índice Paquetes-Año (IPA) que se calcula multiplicando el número de cigarrillos fumados al día por el número de años que se ha mantenido el consumo y dividiendo dicho resultado entre 20. Según el IPA, el grado de fumador se ha

considerado: leve, cuando era menos de 5 paquetes-año; moderado, si era entre 5 y 15 paquetes-año; e intenso, cuando suponía más de 15 paquetes-año.

Para recoger la valoración global del estado basal del paciente se han registrado las siguientes variables: la pérdida de peso, los síntomas iniciales y el estado general. La pérdida de peso se ha dividido en 3 categorías: no pérdida de peso, si el paciente no había perdido peso o la pérdida había sido menor del 5% de su peso previo; pérdida de peso leve, si había perdido entre el 5 y el 10% de su peso habitual; y pérdida de peso moderada, si había perdido más del 10% de su peso habitual. A su vez, los síntomas presentes en el momento del diagnóstico también se han clasificado en 3 categorías: hallazgo casual, si el paciente no tenía síntomas y fue diagnosticado del tumor por un hallazgo en alguna prueba de imagen; síntomas respiratorios, cuando presentaba tos, disnea o hemoptisis; y síndrome general, definido por la presencia de astenia, anorexia y pérdida de peso. Para definir el estado general o "Performance Status" (PS) se ha utilizado la escala del grupo ECOG que establece 5 categorías: 0, cuando el paciente está asintomático; 1, si el paciente presenta síntomas relacionados con la enfermedad pero no le impiden desarrollar una vida normal; 2, si los síntomas de la enfermedad le limitan su actividad diaria pero está en reposo (cama o sillón) menos del 50% del tiempo del día; 3, cuando el paciente permanece postrado en cama más del 50% del día y necesita cuidados; 4, está postrado durante todo el tiempo y necesita ayuda para los cuidados básicos.

También se ha recogido si al paciente se le había realizado una Tomografía por Emisión de Positrones (PET) como estudio de extensión, como una variable dicotómica (sí/no).

Los valores de laboratorio previos a la intervención quirúrgica que se recogieron fueron: Hemoglobina (Hb), Lactato Deshidrogenasa (LDH), Albúmina sérica (As) y Antígeno Carcinoembrionario (CEA).

Se ha recogido el subtipo histológico de Adenocarcinoma siguiendo la clasificación del año 2011<sup>40, 41</sup>, con los siguientes subtipos: Adenocarcinoma Acinar, Adenocarcinoma Papilar, Adenocarcinoma Lepídico (previamente como variante de carcinoma bronquioloalveolar o BAC), Adenocarcinoma Sólido con mucina, Adenocarcinoma Indiferenciado o No Especificado y Otros (incluyendo en este último grupo el Adenocarcinoma de células claras y otras histologías menos frecuentes). Asimismo, se ha registrado la expresión de la proteína TTF-1 (Factor de Transcripción Tiroideo 1) mediante inmunohistoquímica y se han distinguido 3 categorías: los tumores que expresan TTF-1, los que no lo expresan y aquellos tumores en los que no se realizó la determinación.

También se ha reflejado el estadio clínico tanto previo a la cirugía como el patológico a partir de la pieza quirúrgica y, en ambos casos, se ha seguido la clasificación TNM 7ª Edición explicada en la introducción<sup>44</sup>.

### 3.1.2. DETERMINACIONES MOLECULARES

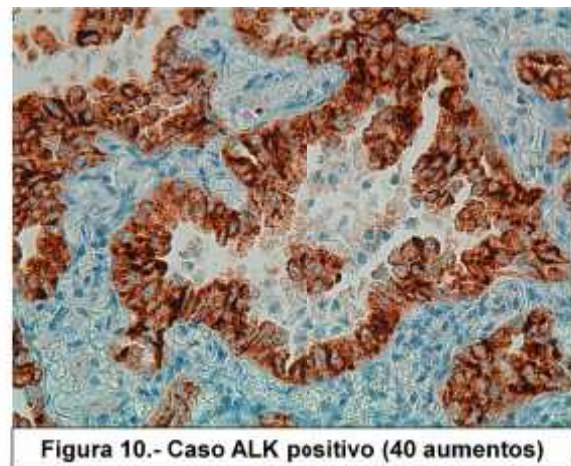
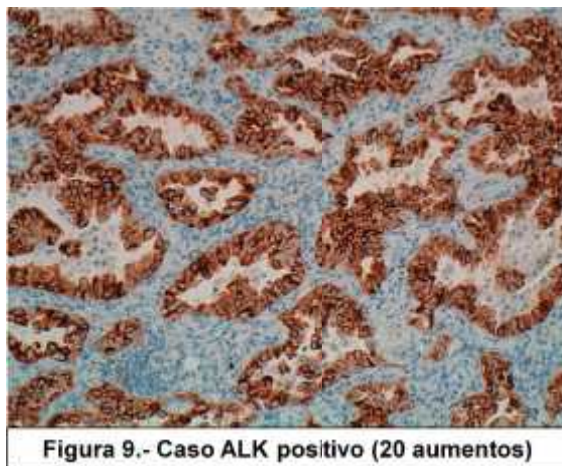
#### 3.1.2.1. ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO

Anticuerpos utilizados: para la determinación de ALK se utilizó el anticuerpo D5F5 (Farmacodiagnóstico Ventana, Roche Diagnostics); en cambio para la determinación de PDL-1 se utilizó el anticuerpo SP263 prediluido (Farmacodiagnóstico Ventana, Roche Diagnostics).

Los equipos de revelado fueron Optiview DAB (ALK) y Ultraview DAB (PDL-1), ambos de Roche Diagnostics. Proceso de automatización con Benchmark Ultra (Roche Diagnostics).

Criterios de interpretación:

- ALK: se evaluó como positivo o negativo, sin estimación de porcentaje, asumiendo los negativos como tales y debiendo confirmar los positivos mediante técnica de FISH de acuerdo con los criterios consensuados por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP). En las Figuras 9 y 10 se representa un caso positivo para ALK a 20 y 40 aumentos respectivamente.



- PDL-1: se consideró como positivo la expresión del anticuerpo en más del 5% de las células. En las Figuras 11 y 12 se representa un caso PD-L1 positivo a 20 y 40 aumentos respectivamente.



Figura 11.- Caso PD-L1 positivo (20 aumentos)

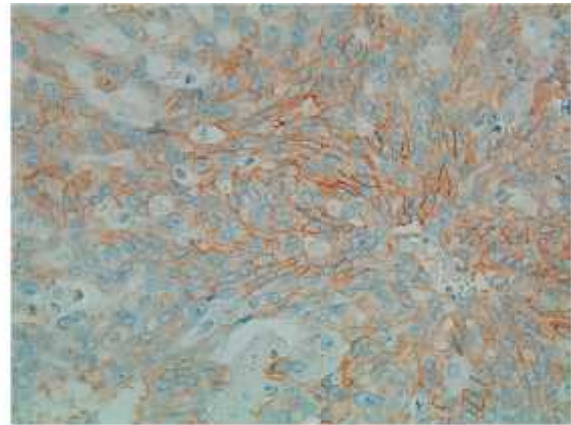


Figura 12.- Caso PD-L1 positivo (40 aumentos)

### 3.1.2.2. ESTUDIOS MOLECULARES:

Para la extracción del ADN se utilizó el equipo DNA ISOLATION 24T IVD (Nº Mat. 05985536190; Roche Diagnostics, S.L.; Barcelona, España).

K-RAS se realizó en el Centro Pangaea Biotech (laboratorio de diagnóstico molecular de referencia del Instituto Dr. Rosell de Oncología y del Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona). La técnica utilizada para la determinación de la mutación de K-RAS fue un ensayo 5' Nuclease PCR assay y el analizador utilizado fue el equipo de Real Time PCR QuantStudio 6 de Applied Biosystems.

Se realizó la detección de mutaciones de EGFR (41) en los exones 18, 19, 20 y 21 mediante PCR en tiempo real con el sistema Cobas 4800 (Roche Diagnostics).

Criterios de interpretación:

- EGFR: Se informó como mutado o no mutado especificando el tipo de mutación: Del-19, S768I, L858R, T790M, L861Q, G719X, Ex20Ins (podía existir más de una mutación).
- K-RAS: Se informó de la mutación en los exones 2, 3 y 4 (sondas alelo-específicas).

### 3.1.3. TRATAMIENTOS REALIZADOS

Como variables relacionadas con el tratamiento inicial realizado se han incluido: si se administró o no quimioterapia de inducción o neoadyuvante, el tipo de resección quirúrgica realizada y si se administraron quimio o radioterapia complementarias o adyuvantes.

Respecto de la técnica quirúrgica se consideraron 3 categorías: lobectomía, neumonectomía o resección en cuña. Se recogió también, como otra variable, si se realizó una linfadenectomía mediastínica. También se recogió, cuando existieron, las complicaciones postquirúrgicas y en su caso si se produjo el fallecimiento en el postoperatorio inmediato definido como el que tiene lugar en los 30 días siguientes a la fecha de la intervención quirúrgica.

La quimioterapia neoadyuvante (también denominada quimioterapia de inducción) es la que se administra antes de la resección quirúrgica con la intención de reducir el tamaño tumoral y facilitar la intervención. La quimioterapia adyuvante se administra tras la intervención quirúrgica con la finalidad de tratar la enfermedad micrometastásica y reducir o evitar el riesgo de recaída, fundamentalmente a distancia. De ésta última modalidad de tratamiento se ha



recogido además el esquema de fármacos utilizado y se han agrupado en 3 categorías: combinaciones con Cisplatino, combinaciones con Carboplatino y otros. También se ha registrado si ha precisado o no reducción de dosis considerando que la dosis se había reducido cuando se administró menos del 90% de la dosis prevista inicialmente.

La radioterapia adyuvante, también administrada tras la cirugía, tiene la finalidad de disminuir el riesgo de recaída, fundamentalmente a nivel local. De este tratamiento también se ha recogido la dosis total (en unidades Gray) administrada.

#### 3.1.4. PATRÓN DE RECAÍDA

Se ha realizado el seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio para detectar si se produjo una recaída y, en ese caso, cuales fueron los tratamientos posteriores administrados.

Por lo que se refiere a la recaída se ha registrado la fecha en que se produjo, si se trataba de una recaída local, a distancia, o en ambas localizaciones (tanto local como a distancia); si fue única o múltiple; la localización de la recaída y si se realizaron tratamientos locales sobre esta recaída (cirugía o radioterapia).

En caso de que la recaída implicase la aparición de enfermedad metastásica se ha recogido si el paciente recibió a continuación algún tratamiento sistémico (tanto quimioterapia como alguna terapia dirigida). En los casos que recibieron quimioterapia se ha recogido la fecha en la que se inició, el esquema terapéutico utilizado como primera línea de tratamiento, la respuesta obtenida con ese esquema y, finalmente, como otra variable, el número total de líneas de

quimioterapia administradas. La evaluación de la respuesta a la primera línea de tratamiento se definió de acuerdo con los criterios Recist 1.1<sup>293</sup> que establecen 4 patrones de respuesta: respuesta completa (RC), cuando se produce la desaparición de todas las lesiones; respuesta parcial (RP), si se produce una disminución de un 30% o más de la suma de los diámetros longitudinales de las lesiones y no aparecen nuevas lesiones; progresión de la enfermedad (PE), cuando la suma de los diámetros longitudinales de las lesiones supone un aumento de un 20% o más, o bien, cuando aparecen nuevas lesiones; y enfermedad estable (EE), cuando la variación de tamaño no llega a cumplir criterios ni de RP ni de PE. En el presente estudio se han unificado las categorías de RC y RP en una única categoría denominada respuesta objetiva (RO).

Cuando los pacientes recayeron y recibieron alguna terapia dirigida se ha registrado de qué fármaco se trataba y el tiempo que duró el tratamiento. Cuando fue un inhibidor tirosina-kinasa de EGFR se recogió también cual de ellos era y, en el caso de que hubieran sido varios, el tiempo que recibió el primero de ellos.

Se ha recogido también la fecha del último tratamiento administrado (fuera quimioterapia o un fármaco dirigido).

Por último, ha quedado registrado en el estudio la situación del paciente en la fecha de la finalización del seguimiento y cierre de la base de datos (01/08/15). Para ello se ha anotado la última fecha de contacto del hospital o el médico de familia con el paciente. Las categorías de la variable fueron vivo, muerto o perdido en el seguimiento. En caso de fallecimiento se ha recogido la fecha y la

causa del mismo. Esta variable se categorizó como a consecuencia del tumor, debido a la toxicidad de alguno de los tratamientos o por otras causas.

### 3.1.5. VARIABLES TEMPORALES

A partir de las fechas recogidas en la historia se han calculado algunas variables temporales. En primer lugar, la duración del seguimiento del paciente que incluye desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el último contacto con él.

La supervivencia hasta la recaída (SLE) y la supervivencia global (SG), definidas respectivamente como el tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención quirúrgica hasta la fecha en que se demostró la recaída de la enfermedad (SLE) o hasta que se produjo el fallecimiento del paciente (SG).

La supervivencia tras la recaída se ha definido como el tiempo transcurrido desde que se produjo la recaída hasta el fallecimiento. El tiempo de tratamiento quimioterápico corresponde al periodo comprendido entre la primera y última dosis de quimioterapia paliativa administrada. Finalmente se ha recogido el tiempo desde el final del tratamiento quimioterápico hasta el fallecimiento que indica el tiempo que el paciente ha estado sin tratamiento sistémico antes de fallecer.

## 3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido registrados y analizados mediante el Software Statical Package for the Social Sciences (SPSS Inc, versión 20.0).

El estudio descriptivo se ha realizado calculando las frecuencias en las variables cuantitativas y los porcentajes en las variables cualitativas. Cuando se decidió analizar variables categóricas entre sí se utilizó la técnica de Chi-cuadrado.

Para calcular y dibujar las curvas de supervivencia se ha utilizado la prueba de Kaplan-Meier y las comparaciones entre curvas de supervivencia se han realizado mediante el test de log-rank. En todos los casos se han calculado los intervalos de confianza en el nivel del 95%.

Asimismo, se ha calculado la Hazard Ratio (HR) de las variables cualitativas mediante el método de regresión de Cox para intentar determinar un modelo pronóstico. Para ello se ha utilizado el procedimiento "Probabilidad" y se ha considerado la probabilidad para el método por casos del 0,05 – 0,10 limitando el número de interacciones a un máximo de 20.

## **4. RESULTADOS**



## 4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES Y TRATAMIENTO INICIAL

### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se analizaron 107 pacientes que totalizaron 112 tumores (5 pacientes con un doble tumor). El periodo del estudio fue entre la fecha de intervención del primer paciente, el 6 de abril de 2004, y la del último, el 4 de marzo de 2011.

La mediana de edad de los pacientes incluidos fue 62 años (rango: 36 – 86 años). Noventa y uno (81,3%) eran varones. Por lo que se refiere al consumo de tabaco aparecía adecuadamente recogido en las historias y sólo faltaba en 2 pacientes (1,8%). En el momento del diagnóstico el 56,3% eran fumadores activos y el 31,3% llevaban un año o más sin fumar, mientras que sólo el 10,7% eran no fumadores. El consumo de tabaco medico con el IPA se pudo recoger en 74 pacientes, en el resto (24,5% de los fumadores) no estaba registrado. De quienes lo tenían recogido en la historia clínica el 90,5% tenían un hábito tabáquico intenso.

El 7,1% de los pacientes presentaban una pérdida de peso leve y el 1,8% habían perdido más del 10% de su peso habitual. El diagnóstico fue un hallazgo casual en el 64,3% de los casos, el 28,7% presentaban sintomatología respiratoria en el momento del diagnóstico y el 8% debutaron con un síndrome general. El 89,3% tenían un buen estado general en el momento del diagnóstico con un PS basal 0 o 1 en el 62,5% y el 26,8% de los casos respectivamente, mientras que el 10,7% presentaban un PS 2.

Se había realizado una PET como parte del estudio de extensión en el 69,6% de los pacientes. Todas estas características se recogen con detalle en la Tabla 4.

<b>Tabla 4.- CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Edad</b>	Mediana (Rango)	62	(36 – 86)
<b>Sexo</b>	Varón	91	81,3
	Mujer	21	18,8
<b>Tabaquismo</b>	No	12	10,7
	Sí	63	56,3
	Exfumador	35	31,3
	Desconocido	2	1,8
<b>Grado de fumador</b>	Leve	0	0
	Moderado	7	7,1
	Intenso	67	68,4
	Desconocido	24	24,5
<b>Pérdida de peso</b>	0%	102	91,1
	5-10%	8	7,1
	>10%	2	1,8
<b>Hallazgo</b>	Casual	72	64,3
	Sint respiratorios	31	27,7
	Sind general	9	8,0
<b>PS</b>	0	70	62,5
	1	30	26,8
	2	12	10,7
<b>PET</b>	No	34	30,4
	Sí	78	69,6

#### 4.1.2. DATOS ANALÍTICOS

Los datos de laboratorio registrados en el momento del diagnóstico quedan recogidos en la Tabla 5 y fueron:

- Hemoglobina con un valor medio de 14,0 gr/dL (rango: 8,7 – 18,0)
- LDH 211 UI/L (rango: 31 – 585)
- Albúmina sérica 3,8 gr/dL (rango: 2,3 – 5,1)
- -CEA 12,9 ng/mL (rango: 0,4 – 190,0)



	<b>Media</b>	<b>Rango</b>	<b>Valores de referencia</b>
<b>Hemoglobina</b>	14,0 gr/dL	8,7 – 18,0	13,2 – 18,0
<b>LDH</b>	211 UI/L	31 – 585	0 – 248
<b>Albúmina</b>	3,8 gr/dL	2,3 – 5,1	3,5 – 5,2
<b>CEA</b>	12,9 ng/mL	0,4 – 190,0	< 3,0 (no fumadores) < 5,0 (fumadores)

#### 4.1.3. SUBTIPO HISTOLÓGICO

El subtipo histológico de Adenocarcinoma más frecuente fue el Acinar (13,4%), seguido del Sólido con mucina (12,5%), el Bronquioloalveolar (que actualmente se denomina como variante Lepídica del Adenocarcinoma) (10,7%), y el Papilar (4,5%). No obstante, destaca que hasta un 51,8% fueron etiquetados como Indiferenciados o de subtipo No Especificado. En el subgrupo Otros (7,1%) se incluyeron el subtipo Adenoescamoso (5 pacientes) y el de Células Claras (3 pacientes). Estos resultados se muestran en la Tabla 6.

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>NE</b>	58	51,8
<b>Acinar</b>	15	13,4
<b>Sólido con mucina</b>	14	12,5
<b>BAC/Lepídico</b>	12	10,7
<b>Otros</b>	8	7,1
<b>Papilar</b>	5	4,5

## 4.1.4. EXPRESIÓN DE TTF1

Se ha recogido la expresión inmunohistoquímica de TTF1 en los tumores, como se refleja en la Tabla 7. No aparecía expresado en 8 casos, sí que estaba en 38 si bien en la mayoría de los casos no se realizó: 66 casos (59,0%).

	Frecuencia	Porcentaje
<b>No expresado</b>	8	7,1
<b>Expresado</b>	38	33,9
<b>No realizado</b>	66	59,0

## 4.1.5. CLASIFICACIÓN TNM PREQUIRÚRGICA

La Tabla 8 resume los descriptores T y N de la estadificación prequirúrgica. Había 48 casos que eran T1, 45 eran T2, 17 casos T3 y 2 T4. Respecto de la afectación ganglionar, 93 casos eran clínicamente N0, 12 eran N1, 6 N2 y uno N3. Todos los pacientes eran M0 como correspondía ya que la afectación metastásica era un criterio de exclusión de los casos.

		Frecuencia	Porcentaje
<b>T</b>	T1a	18	16,1
	T1b	30	26,8
	T2a	35	31,3
	T2b	10	8,9
	T3	17	15,2
	T4	2	1,8
	<b>N</b>	N0	93
N1		12	10,7
N2		6	5,4
N3		1	0,9

#### 4.1.6. TIPO DE INTERVENCIÓN

Analizando el tipo de cirugía practicado, en el 83,0% de los casos se realizó una lobectomía, en el 10,7% una neumonectomía y en el 6,3% una resección en cuña. La resección fue completa (R0) en la gran mayoría de los casos. Sólo hubo un caso (0,9%) en el que quedaba enfermedad microscópica residual (resección R1) y en 2 casos (1,8%) la enfermedad residual era macroscópica (resección R2). También en la práctica totalidad de los casos se realizó una linfanelectomía mediastínica reglada. Sólo hubo 2 pacientes (1,8%) en quienes no se realizó.

Hubo un 33,9% de complicaciones postquirúrgicas y 5 pacientes (4,5%) fallecieron en el postoperatorio inmediato (Tabla 9).

<b>Tabla 9.- CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Tipo de cirugía</b>	Lobectomía	93	83,0
	Neumonectomía	12	10,7
	Cuña	7	6,3
<b>Linfanelectomía</b>	No	2	1,8
	Sí	110	98,2
<b>Complicaciones</b>	No	69	61,6
	Sí	38	33,9
	Muerte	5	4,5

#### 4.1.7. CLASIFICACIÓN TNM PATOLÓGICA

La clasificación TNM a partir de las piezas quirúrgicas fue (Tabla 10):

- Descriptor T: 45 casos fueron T1, 48 casos T2, 13 casos T3 y 6 casos T4.

## Resultados

- Estadificación ganglionar: se recogieron 71 casos clasificados como N0, 20 casos que fueron N1, 20 casos N2 y sólo uno N3.
- Se encontró un caso (0.9%) que resultó ser M1a por afectación pleural a distancia.

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>T</b>	T1a	15	13,4
	T1b	30	26,8
	T2a	31	27,7
	T2b	17	15,2
	T3	13	11,6
	T4	6	5,4
	<b>N</b>	N0	71
N1		20	17,9
N2		20	17,9
N3		1	0,9
<b>M</b>	M0	111	99,1
	M1a	1	0,9

La agrupación final por estadio postquirúrgico quedó de la siguiente manera: estadio I, 55 casos (32 casos estadio IA y 23 casos estadio IB); estadio II, 30 casos (16 casos estadio IIA y 14 casos estadio IIB); estadio III, 26 casos (23 casos estadio IIIA y 3 casos estadio IIIB); como consecuencia de la afectación metastásica pleural descrita un caso fue clasificado como estadio IV (Tabla 11).

**Tabla 11.- ESTADIAJE PATOLÓGICO FINAL**

		Frecuencia	Porcentaje
<b>I</b>	IA	32	28,6
	IB	23	20,5
<b>II</b>	IIA	16	14,3
	IIB	14	12,5
<b>III</b>	IIIA	23	20,5
	IIIB	3	2,7
<b>IV</b>		1	0,9

#### 4.1.8. TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS ADMINISTRADOS

Tres pacientes (2.7%) habían recibido QT neoadyuvante antes de la intervención. En 2 de ellos se administró además tratamiento complementario tras la cirugía y se han incluido en el análisis de la QT adyuvante.

Se administró QT adyuvante en 35 casos (31,3%). De estos casos, en el 71,4% se utilizó un esquema con Cisplatino, se administró una combinación de Carboplatino en el 25,7% de los casos y un paciente (2,9%) recibió tratamiento sólo con Docetaxel en monoterapia ya que había sido incluido en un ensayo clínico. El 88,6% de los pacientes recibieron una intensidad de dosis superior al 90% de la prevista inicialmente. Entre estos 35 pacientes había 28 hombres y 7 mujeres, en 26 casos se había realizado una lobectomía, en 8 una neumonectomía y en uno de ellos una resección en cuña.

Se administró RT adyuvante en 18 pacientes (16%), incluidos los 3 casos con enfermedad residual tras la cirugía. La mediana de dosis administrada fue de 50 Gy (45 – 60).

Los datos de los tratamientos complementarios se recogen en la Tabla 12.

<b>Tabla 12.- TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>QT neoadyuvante</b>	No	109	97,3
	Sí	3	2,7
<b>QT adyuvante</b>	No	77	68,8
	Sí	35	31,3
<b>- Esquemas</b>	Combinación CDDP	25	71,4
	Combinación CBDP	9	25,7
	Otros	1	2,9
<b>- Intensidad dosis</b>	>90% de ID	31	88,6
	Reducción dosis	4	11,4
<b>- Sexo</b>	Hombre	28	80,0
	Mujer	7	20,0
<b>- Tipo cirugía</b>	Lobectomía	26	74,3
	Neumonectomía	8	22,9
	Cuña	1	2,9
<b>RT adyuvante</b>	No	94	83,9
	Sí	18	16,1

#### 4.1.9. VARIACIONES A LO LARGO DEL PERIODO DEL ESTUDIO

En algunas variables, se observaron diferencias a lo largo del tiempo que duró el periodo de inclusión del estudio. Con la finalidad de exponer los datos de forma más clara y homogénea se han agrupado los años de la inclusión de pacientes en 3 grupos que representan aproximadamente un tercio de los casos cada uno: de 2004 a 2006, de 2007 a 2008, y de 2009 hasta el final, que fue a principios de 2011.

A lo largo de este periodo, la proporción de mujeres incluidas ha ido en aumento: así en el grupo de los primeros años sólo hubo un 8,3% de mujeres, mientras que en el último grupo llegó a ser del 28,6%. Estas diferencias casi alcanzan significación estadística ( $p=0,07$ ).

En la descripción patológica de los subtipos de Adenocarcinoma observamos que aumenta la identificación de algunos subtipos de Adenocarcinoma como el Acinar, Papilar y Sólido con mucina que al inicio suponían el 2,8%, 0,0% y 5,6% respectivamente y en el último periodo en cambio eran el 19,0%, 7,1% y 21,4%. Por el contrario, el porcentaje de Adenocarcinoma No Especificado va reduciéndose progresivamente de un 75,0% a un 40,5%. Estas diferencias sí que son estadísticamente significativas ( $p=0,03$ ).

También se ha comprobado una generalización del uso de la PET como parte del estudio de extensión a lo largo del periodo del estudio. Inicialmente sólo un 30,6% de los pacientes de esta serie contaban con esta prueba diagnóstica mientras que en el último periodo se había realizado a la totalidad de ellos ( $p<0,001$ ).

El tipo de cirugía también ha ido cambiando a lo largo de este tiempo, aunque las diferencias no alcanzan la significación estadística ( $p=0,23$ ). Especialmente se ha ido reduciendo el porcentaje de neumonectomías que ha pasado del 19,4% en los primeros años al 7,1% en el último periodo.

La Tabla 13 recoge con detalle estos cambios.

		Tabla 13.- VARIACIONES EN EL TIEMPO			
		2004 – 2006 (N=36)	2007 – 2008 (N=34)	2009 – 2011 (N=42)	P
<b>SEXO</b>	Hombre	33 (91,7%)	28 (82,4%)	30 (71,4%)	0,07
	Mujer	3 (8,3%)	6 (17,6%)	12 (28,6%)	
<b>SUBTIPO AP</b>	NE	27 (75,0%)	14 (41,2%)	17 (40,5%)	0,03
	Acinar	1 (2,8%)	6 (17,6%)	8 (19,0%)	
	Sólido con mucina	2 (5,6%)	3 (8,8%)	9 (21,4%)	
	BAC/Lepídico	3 (8,3%)	5 (14,7%)	4 (9,5%)	
	Otros	3 (8,3%)	4 (11,8%)	1 (2,4%)	
	Papilar	0	2 (5,9%)	3 (7,1%)	
<b>PET</b>	No	25 (69,4%)	9 (26,5%)	0	<0,001
	Sí	11 (30,6%)	25 (73,5%)	42 (100%)	
<b>CIRUGÍA</b>	Lobectomía	28 (77,8%)	29 (85,3%)	36 (85,7%)	0,23
	Neumonectomía	7 (19,4%)	2 (5,9%)	3 (7,1%)	
	Cuña	1 (2,8%)	3 (8,8%)	3 (7,1%)	

#### 4.1.10. DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL SEXO

Se han analizado las posibles diferencias existentes en cuanto al hábito tabáquico, a la intensidad del consumo de tabaco y a los valores de laboratorio en función del sexo del paciente.

Entre los no fumadores había un predominio de las mujeres (75,0%) mientras que entre los fumadores y exfumadores eran más frecuentes los varones (85,7% y 94,3% respectivamente) de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). El 92,4% de los varones que fumaban eran fumadores intensos, mientras que entre las mujeres fumadoras este porcentaje era menor, el 75,0%, lo que, pese a no alcanzar la significación estadística ( $p = 0,11$ ), resulta llamativo.

Los valores de laboratorio también mostraron alguna diferencia al analizarlos por sexo: así la Hemoglobina media era superior en hombres (hombres 14,2 gr/dL, mujeres 13,6 gr/dL) como era esperable. En el resto de parámetros, en que no



hay diferencias en los valores normales en función del sexo, tampoco se encontraron diferencias en estos pacientes. La media de los valores de LDH era superior en mujeres (varones 198 UI/L, mujeres 254 UI/L), en la media de la Albúmina sérica no hubo diferencias (varones 3,8 gr/dL, mujeres 3,8 gr/dL) y el CEA medio se encontró superior en las mujeres (varones 12,3 ng/mL, mujeres 14,7 ng/mL) sin significación estadística (Tabla 14).

<b>Tabla 14.- DIFERENCIAS POR SEXO</b>				
		<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>P</b>
<b>Tabaquismo</b>	No (N=12)	3 (25,0%)	9 (75,0%)	<b>&lt;0,001</b>
	Sí (N=63)	54 (85,7%)	9 (14,3%)	
	Exfumador (N=35)	33 (94,3%)	2 (5,7%)	
<b>Grado de fumador</b>	Leve (N=0)	0	0	0,11
	Moderado (N=7)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	
	Intenso (N=67)	61 (91,0%)	6 (9,0%)	
<b>Laboratorio</b>	Hemoglobina	14,2 gr/dl	13,6 gr/dl	NS
	LDH	198 UI/L	254 UI/L	
	Albúmina	3,8 gr/dl	3,8 gr/dl	
	CEA	12,3 ng/ml	14,7 ng/dl	
No se han incluido los casos desconocidos (Tabaquismo=2, grado de fumador=24)				

#### 4.1.11. DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DEL VALOR PATOLÓGICO DEL DESCRIPTOR N

Se ha comparado la estadificación ganglionar patológica con el valor del descriptor N prequirúrgico y con la realización o no de PET como parte del estudio de extensión. Se ha centrado la atención en los casos con afectación ganglionar N2 patológica por su mayor implicación pronóstica y terapéutica.

De los 20 casos N2 patológicos encontrados 12 (60%) habían sido estadificados como N0 clínico, 5 (25%) se habían considerado N1 clínico y 3 (15%) N2 clínico. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). Asimismo, en 7 de esos 20 casos (35,0%) no se había realizado una PET para el diagnóstico mientras que 13 (65,0%) sí que la tenían realizada. Estas diferencias no fueron significativas estadísticamente ( $p=0,58$ ) (Tabla 15).

Tabla 15.- DIFERENCIAS EN FUNCIÓN DE LA N PATOLÓGICA						
		N0 (N=71)	N1 (N=20)	N2 (N=20)	N3 (N=1)	P
<b>N clínico</b>	N0	67 (94,4%)	14 (70,0%)	12 (60,0%)	0	<b>0,001</b>
	N1	1 (1,4%)	5 (25,0%)	5 (25%)	1 (100%)	
	N2	2 (2,8%)	1 (5,0%)	3 (15,0%)	0	
	N3	1 (1,4%)	0	0	0	
<b>PET</b>	No	19 (26,8%)	8 (40,0%)	7 (35,0%)	0	0,58
	Sí	52 (73,2%)	12 (60,0%)	13 (65,0%)	1 (100%)	

#### 4.1.12. ESTADIO Y TRATAMIENTO REALIZADO

Analizando el tipo de cirugía en función de la clasificación TNM clínica se observó que la lobectomía, que se practicó en 93 pacientes, se llevó a cabo en 44 casos de tumor T1, en 36 casos de tumor T2 y en 13 casos de tumor T3. La neumonectomía (12 pacientes) se realizó en 7 casos que eran T2, 3 casos T3 y 2 casos T4. La resección en cuña (7 pacientes) incluyó 4 casos de tumores T1, 2 casos de tumores T2 y un caso que era un tumor T3. Estas diferencias alcanzaron la significación estadística ( $p<0,001$ ).

De las lobectomías realizadas, 81 se realizaron en pacientes que eran clínicamente N0, 7 en pacientes con N1 clínico, 4 en pacientes con N2 y uno N3.

Entre las neumonectomías había 5 casos con un estadio N0 clínico, 5 casos que eran N1 y 2 casos que eran N2. Las 7 resecciones en cuña se realizaron en tumores N0 clínicos. Estas diferencias eran estadísticamente significativas ( $p=0,004$ ) (Tabla 16).

Tabla 16.- TIPO DE CIRUGÍA Y TNM PREQUIRÚRGICO				
	Lobectomía (N=93)	Neumonectomía (N=12)	Cuña (N=7)	P
T1a	14 (15,1%)	0	4 (57,1%)	
T1b	30 (32,3%)	0	0	
T2a	30 (32,3%)	3 (25,0%)	2 (28,6%)	<b>&lt;0,001</b>
T2b	6 (6,5%)	4 (33,3%)	0	
T3	13 (14,0%)	3 (25,0%)	1 (14,3%)	
T4	0	2 (16,7%)	0	
N0	81 (87,7%)	5 (41,7%)	7 (100%)	<b>0,004</b>
N1	7 (7,5%)	5 (41,7%)	0	
N2	4 (4,3%)	2 (16,7%)	0	
N3	1 (1,1%)	0	0	

Se ha analizado el tratamiento adyuvante recibido por los pacientes en función del estadio patológico. De los estadios IA y IB el 90,0% y el 82,6% respectivamente no recibieron QT. Entre los estadios IIA y IIB fueron el 71,4% y el 64,3% respectivamente los que no recibieron QT complementaria. Sin embargo, como era esperable, fueron mayoría quienes sí recibieron QT cuando se trató de estadios IIIA y IIIB (respectivamente un 72,7% y un 66,7% de los casos). El único paciente que resultó ser un estadio IV patológico reseado también recibió tratamiento complementario. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) y se recogen en la Tabla 17.

Tabla 17.- ADYUVANCIA Y ESTADIO PATOLÓGICO				
		No adyuvancia	Adyuvancia	P
I	IA (N=30)	27 (90,0%)	3 (10,0%)	<b>&lt;0,001</b>
	IB (N=23)	19 (82,6%)	4 (17,4%)	
II	IIA (N=14)	10 (71,4%)	4 (28,6%)	
	IIB (N=14)	9 (64,3%)	5 (35,7%)	
III	IIIA (N=22)	6 (27,3%)	16 (72,7%)	
	IIIB (N=3)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
IV	IV (N=1)	0	1 (100%)	

No se han incluido los 5 pacientes que fallecieron en el postoperatorio

## 4.2. MARCADORES MOLECULARES

### 4.2.1. FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE LOS MARCADORES MOLECULARES

De los 112 tumores analizados, 12 tenían alguna mutación de EGFR (10,7%), en 3 casos se encontraron reordenamientos de ALK (2,7%), 30 tenían mutación K-RAS (26,8%) y 14 expresaban PD-L1 (12,5%). En 15 casos no se pudo realizar el estudio de la mutación de EGFR, en 4 no se pudo determinar el estado de ALK y en 13 fueron las mutaciones de K-RAS las que no se pudieron llevar a cabo. Por lo que se refiere a la inmunohistoquímica para determinar PD-L1, sólo hubo 4 casos en los que no se pudo determinar su situación.

La distribución por exones de las 12 mutaciones en el gen de EGFR era la siguiente: 6 correspondían a deleciones en el exón 19 (50%), 4 a mutaciones en el exón 21 (33,3%) y en 2 casos no constaba el tipo de mutación (16,7%). Respecto de las 30 mutaciones en K-RAS, 12 eran G12C (40,0%), 7 eran G12D (23,3%), una G12S (3,3%), 8 G12V (26,7%) y 2 Q61H (6,7%).

El 50% de los tumores (56 casos) eran casos denominados “triple negativos”, es decir, no se encontraron alteraciones moleculares ni en EGFR, ni en ALK ni en K-RAS.

Aunque en general las alteraciones genéticas analizadas no coincidieron en los mismos pacientes, hubo 2 excepciones: un paciente que tenía un tumor positivo para EGFR y ALK y otro paciente en el que el tumor fue positivo tanto para EGFR como para K-RAS. Los marcadores moleculares encontrados en nuestra serie de pacientes se resumen en la Tabla 18.

<b>Tabla 18.- MARCADORES MOLECULARES</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EGFR</b>	No mutado	85	75,9
	Mutado	12	10,7
	- Exón 19	6	50,0
	- Exón 21	4	33,3
	No válido	15	13,4
<b>ALK</b>	No reordenamiento	105	93,8
	Reordenamiento	3	2,7
	No válido	4	3,6
<b>K-RAS</b>	No mutado	69	61,6
	Mutado	30	26,8
	- G12C	12	40,0
	- G12D	7	23,3
	- G12S	1	3,3
	- G12V	8	26,7
	- Q61H	2	6,7
No válido	13	11,6	
<b>PD-L1</b>	No expresado	94	83,9
	Expresado	14	12,5
	No válido	4	3,6
<b>“Triple negativos”</b>		56	50,0

#### 4.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN MARCADORES MOLECULARES

##### 4.2.2.1. MUTACIÓN EGFR

Los pacientes con mutación EGFR tenían una mediana de edad de 65 años (entre 44 y 86), el 58,3% eran varones (7 casos) y el 41,7% mujeres (5 casos). El 50% no habían fumado nunca (6 pacientes). Más del 90% de los pacientes no referían pérdida de peso en el momento del diagnóstico (11 pacientes) y el 66,7% fueron diagnosticados de forma casual (8 pacientes). El 50% tenían un PS al diagnóstico de 0 (6 casos), el 33,3% era de 1 (4 casos) y en el 16,7% era 2 (2 casos).

Los subtipos histológicos mayoritarios fueron el BAC-Lepídico (25,0%) y el Pobremente diferenciado (25,0%), seguidos del AC Papilar (16,7%) y del Sólido con mucina (16,7%); un caso fue AC Acinar (8,3%). El 50% de los casos expresaban TTF1. En todos los casos el estadio patológico era igual o inferior a IIB: 5 casos eran IA (41,7%), 3 casos eran IB (25,0%), en 2 casos el tumor se presentó en un estadio IIA (16,7%) y otros 2 casos fue IIB (16,7%).

##### 4.2.2.2. REORDENAMIENTO DE ALK

Los pacientes con reordenamiento de ALK tenían una mediana de edad de 74 años (entre 63 y 76); había 2 hombres (66,7%) y una mujer (33,3%). En cuanto al hábito tabáquico era poco informativo puesto que uno no había fumado nunca, otro era fumador y el tercero exfumador (33,3% en los 3 casos).

Ninguno de los pacientes había perdido peso en el momento del diagnóstico; en 2 de ellos el diagnóstico fue casual (66,7%) y otro debutó con síntomas

respiratorios (33,3%). Dos pacientes tenían un PS basal igual a 0 (66,7%), y el tercer paciente tenía un PS 1 (33,3%).

La variante BAC se encontró en 2 casos (66,7%) y en el tercero la histología fue de AC Pobremente Diferenciado (33,3%). El TTF1 estaba expresado en 2 casos (66,7%) y en el tercero no pudo realizarse. Los 3 casos fueron un estadio I: uno era un estadio IA (33,3%) y 2 eran estadios IB (66,7%).

#### 4.2.2.3. MUTACIÓN K-RAS

Los pacientes portadores de la mutación K-RAS tenían una mediana de edad 59 años (entre 40 y 79). Había 23 hombres (76,7%) y 7 mujeres (23,3%). La mayoría de los pacientes habían tenido exposición al tabaco: 17 eran fumadores (56,7%) y 10 exfumadores (33,3%). El 93,3% de los pacientes no habían perdido peso en el momento del diagnóstico (28 pacientes). El 46,7% fueron diagnosticados de forma casual (14 pacientes), otro 46,7% de ellos debutaron con síntomas respiratorios (14 pacientes) y un 6,7% presentaban síndrome general (2). El PS era igual a 0 en 17 pacientes (56,7%), igual a 1 en 9 (30,0%) e igual a 2 en 4 pacientes (13,3%).

La variante histológica predominante fue el AC Pobremente Diferenciado presente en el 50,0% de los casos, seguido de las variantes AC Acinar (13,3%), BAC (13,3%), AC Sólido con mucina (13,3%) y Otros (10,0%). El TTF1 estaba expresado en 10 casos (33,3%) y no expresado en 2 (6,7%); en el resto (60%) no se determinó. En cuanto al estadio patológico, 9 casos se presentaron en un estadio IA (30,0%), 5 casos en un estadio IB (16,7%), un caso en estadio IIA

(3,3%), 3 casos en estadio IIB (10,0%), 10 casos en estadio IIIA (33,3%) y 2 casos en estadio IIIB (6,7%).

#### 4.2.2.4. "TRIPLE NEGATIVOS"

Los pacientes denominados "triple negativos" (sin presencia de mutación EGFR, sin reordenamiento de ALK ni mutación K-RAS) tenían una mediana de edad 63 años (entre 36 y 83). Había 49 hombres (87,5%) y 7 mujeres (12,5%). Sólo 3 pacientes (5,4%) no habían fumado nunca mientras que 35 eran fumadores (62,5) y 17 exfumadores (30,4). Más del 90% no presentaron pérdida de peso y 2 pacientes (3,6%) referían una pérdida mayor del 10% de su peso habitual. En 42 pacientes el diagnóstico fue un hallazgo casual (75,0%), 10 presentaban síntomas respiratorios (17,9%) y 4 debutaron con síndrome general (7,1%). Asimismo, 38 pacientes tenían un PS basal de 0 (67,9%), 11 pacientes tenían un PS de 1 (19,6%) y 7 pacientes un PS de 2 (12,5%).

El subtipo histológico más habitual en estos pacientes "triple negativos" fue el AC Pobremente Diferenciado (51,8%), seguido del AC Acinar (16,1%), AC Sólido con mucina (16,1%), AC Papilar (5,4%) y variante BAC-Lepídico (5,4%). En 19 pacientes el TTF1 estaba expresado (33,9%) y en 6 no lo estaba (10,7%). En cuanto al estadio patológico, 15 casos se presentaron en estadio IA (26,8%), 11 casos en estadio IB (19,6%), 12 casos en estadio IIA (21,4%), 8 casos en estadio IIB (14,3%), 9 casos en estadio IIIA (16,1%) y uno de ellos fue el caso diagnosticado en estadio IV (1,8%).



#### 4.2.2.5. EXPRESIÓN DE PD-L1

Los pacientes que expresaban PD-L1 tenían una mediana de edad de 63 años (entre 50 y 82). El 71,4% eran varones (10) y el 28,6% mujeres (4). Todos los pacientes tenían o habían tenido exposición al tabaco: el 64,3% eran fumadores (9) y el 28,6% exfumadores (4). El 85,7% de los pacientes no referían pérdida de peso al diagnóstico; 11 fueron diagnosticados de forma casual (78,6%), uno presentaba síntomas respiratorios (7,1%) y 2 presentaban síndrome general (14,3%). En 9 pacientes el PS basal era 0 (64,3%), en 4 era 1 (28,6%) y uno tenía un PS basal de 2 (7,1%).

Más del 60% de los casos eran AC Pobremente Diferenciados, mientras que 2 eran AC Sólidos con mucina (14,3%) y uno AC Papilar (7,1%). Cinco tumores expresaban TTF1 (35,7%) y en el resto no pudo realizarse esta determinación. El estadio patológico más frecuente fue el IIIA en el que se diagnosticaron 6 casos (42,9%), seguido del IB con 3 casos (21,4%), el IIB con 2 casos (14,3%) y el IA, IIA y IIIB con un caso cada uno (7,1%).

Las características iniciales de los pacientes según cada una de las mutaciones y PD-L1 se resumen en las Tablas 19 y 20.

**Tabla 19.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR MARCADORES MOLECULARES**

<b>Características</b>	<b>EGFR+ (N=12)</b>	<b>ALK+ (N=3)</b>	<b>K-RAS+ (N=30)</b>	<b>T.Neg (N=56)</b>
<b>Edad (mediana, rango)</b>	65 (44 – 86)	74 (63 – 76)	59 (40 – 79)	63 (36 – 83)
<b>Sexo:</b>				
-Hombres	7 (58,3)	2 (66,7)	23 (76,7)	49 (87,5)
-Mujeres	5 (41,7)	1 (33,3)	7 (23,3)	7 (12,5)
<b>Tabaco:</b>				
-No	6 (50,0)	1 (33,3)	2 (6,7)	3 (5,4)
-Sí	2 (16,7)	1 (33,3)	17 (56,7)	35 (62,5)
-Exfumador	4 (33,3)	1 (33,3)	10 (33,3)	17 (30,4)
<b>Pérdida de peso:</b>				
-0%	11 (91,7)	3 (100)	28 (93,3)	51 (91,1)
-5-10%	1 (8,3)	0	2 (6,7)	3 (5,4)
->10%	0	0	0	2 (3,6)
<b>Hallazgo:</b>				
-Casual	8 (66,7)	2 (66,7)	14 (46,7)	42 (75,0)
-Snt respiratorios	3 (25,0)	1 (33,3)	14 (46,7)	10 (17,9)
-Sd general	1 (8,3)	0	2 (6,7)	4 (7,1)
<b>PS:</b>				
-0	6 (50,0)	2 (66,7)	17 (56,7)	38 (67,9)
-1	4 (33,3)	1 (33,3)	9 (30,0)	11 (19,6)
-2	2 (1,67)	0	4 (13,3)	7 (12,5)
<b>Subtipo AP:</b>				
-Acinar	1 (8,3)	0	4 (13,3)	9 (16,1)
- Papilar	2 (16,7)	0	0	3 (5,4)
-BAC	3 (25,0)	2 (66,7)	4 (13,3)	3 (5,4)
-Sólido	2 (16,7)	0	4 (13,3)	9 (16,1)
-Pob diferenciado	3 (25,0)	1 (33,3)	15 (50,0)	29 (51,8)
<b>TTF1:</b>				
-No Expresado	0	0	2 (6,7)	6 (10,7)
-Expresado	6 (50,0)	2 (66,7)	10 (33,3)	19 (33,9)
<b>Estadio Patológico:</b>				
-I	8 (66,7)	3 (100)	14 (46,7)	26 (46,4)
-II	4 (33,4)	0	4 (13,3)	20 (35,7)
-III	0	0	12 (40,0)	9 (16,1)
-IV	0	0	0	1 (1,8)

Los datos aportados corresponden a la Frecuencia (Porcentaje)

Tabla 20.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE EXPRESAN PD-L1

Características	PD-L1+ (N=14)
Edad (mediana, rango)	63 (50 – 82)
<b>Sexo:</b>	
-Hombres	10 (71,4)
-Mujeres	4 (28,6)
<b>Tabaco:</b>	
-No	0
-Sí	9 (64,3)
-Exfumador	4 (28,6)
<b>Pérdida de peso:</b>	
-0%	12 (85,7)
-5-10%	2 (14,3)
->10%	0
<b>Hallazgo:</b>	
-Casual	11 (78,6)
-Snt respiratorios	1 (7,1)
-Sd general	2 (14,3)
<b>PS:</b>	
-0	9 (64,3)
-1	4 (28,6)
-2	1 (7,1)
<b>Subtipo AP:</b>	
-Acinar	1 (7,1)
- Papilar	0
-BAC	0
-Sólido	2 (14,3)
-Pob diferenciado	9 (64,3)
<b>TTF1:</b>	
-No Expresado	0
-Expresado	5 (35,7)
<b>Estadio Patológico:</b>	
-I	4 (28,5)
-II	3 (21,4)
-III	7 (50,0)
-IV	0
Los datos aportados corresponden a la Frecuencia (Porcentaje)	

#### 4.2.3. FACTORES PRONÓSTICO SEGÚN LOS DISTINTOS MARCADORES MOLECULARES

Se ha analizado si existen diferencias entre el hecho de que el tumor presentara alguna alteración molecular y los factores pronóstico más importantes como son el sexo del paciente, el tabaquismo, la expresión de TTF1, la clasificación de la T y de la N patológicos, y el estadiaje patológico. De igual manera se ha analizado la relación entre los distintos marcadores moleculares entre sí.

##### 4.2.3.1. MUTACIÓN EGFR

Se encontraron diferencias significativas ( $p=0,04$ ) para el sexo del paciente según presentase o no mutación de EGFR: del total de pacientes sin la mutación el 83,5% eran varones (71 pacientes), mientras que entre los portadores de la mutación el 41,7% eran mujeres (5 pacientes).

También se encontraron diferencias ( $p<0,05$ ) para la exposición al tabaco: de los pacientes sin mutación EGFR el 60,7% eran fumadores (51 casos) y el 33,3% eran exfumadores (28 casos); en la población con mutación EGFR el 50% eran no fumadores (6 casos).

Había diferencias en cuanto a la expresión de TTF1, aunque no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,24$ ): entre los pacientes sin mutación EGFR en los que se llevó a cabo la determinación de TTF1, el 19,4% no lo expresaban (7 casos) y el 80,6% sí que lo hacían (29 casos); todos los pacientes (100%) con mutación EGFR en los que se realizó la determinación de TTF1, lo expresaban (6 casos).

También se ha analizado la clasificación del descriptor patológico T según el estado mutacional de EGFR: entre los pacientes no mutados el 37,7% tenían tumores T1 (32 pacientes), el 43,5% eran T2 (37 pacientes), el 14,1% eran T3 (12 pacientes) y el 4,7% eran T4 (4 pacientes). Entre los pacientes mutados, el 50% eran T1 (6 pacientes) y el otro 50% eran T2 (6 pacientes). Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,52$ ).

Tampoco hubo diferencias para la clasificación patológica del descriptor N ( $p=0,38$ ): de los pacientes con tumores no mutados el 63,5% eran N0 (54 casos), el 16,5% eran N1 (14 casos), el 18,8% eran N2 (16 casos) y un paciente fue N3 (1,2%). El 75,0% de los pacientes con mutación EGFR fueron N0 (9 casos) y el 25,0% restante fueron N1 (3 casos).

En cuanto al estadio patológico el 48,2% de los pacientes sin mutación tenían un estadio I (41 pacientes), el 25,9% presentaban un estadio II (22 pacientes), en el 24,7% era un estadio III (21 pacientes) y el único paciente con un estadio IV no tenía mutación EGFR (1,2%). En cambio, el 66,7% de los pacientes con mutación EGFR tenían un estadio I (8 pacientes) y el 33,3% restante, un estadio II (4 pacientes). Estas diferencias, aunque son llamativas, no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,26$ ).

Entre la población sin mutación EGFR hubo 2 casos con reordenamiento de ALK (2,4%), 27 casos con mutación K-RAS (32,1%) y 12 casos que expresaron PD-L1 (14,1%). En la población con mutación EGFR hubo un caso con reordenamiento de ALK (8,3%), un caso con mutación K-RAS (8,3%) y un caso con expresión de PD-L1 (8,3%). No hubo diferencias ni en cuanto al reordenamiento de ALK ( $p=0,23$ ), mutación K-RAS ( $p=0,09$ ) ni expresión de PD-L1 (0,58) según el estado mutacional de EGFR.

En la Tabla 21 se resumen los principales factores pronóstico y su relación con la mutación EGFR.

Tabla 21.- EGFR Y FACTORES PRONÓSTICO				
VARIABLE		EGFR NEGATIVO	EGFR POSITIVO	P
<b>Sexo</b>	Varón	71 (83,5%)	7 (58,3%)	<b>0,04</b>
	Mujer	14 (16,5%)	5 (41,7%)	
<b>Tabaco</b>	No fumador	5 (6,0%)	6 (50,0%)	<b>&lt;0,05</b>
	Fumador	51 (60,7%)	2 (16,7%)	
	Exfumador	28 (33,3%)	4 (33,3%)	
<b>TTF1</b>	No expresado	7 (19,4%)	0	0,24
	Expresado	29 (80,6%)	6 (100%)	
<b>Tpat</b>	T1	32 (37,7%)	6 (50,0%)	0,52
	T2	37 (43,5%)	6 (50,0%)	
	T3	12 (14,1%)	0	
	T4	4 (4,7%)	0	
<b>Npat</b>	N0	54 (63,5%)	9 (75,0%)	0,38
	N1	14 (16,5%)	3 (25,0%)	
	N2	16 (18,8%)	0	
	N3	1 (1,2%)	0	
<b>Estadio pat</b>	I	41 (48,2%)	8 (66,7%)	0,26
	II	22 (25,9%)	4 (33,3%)	
	III	21 (24,7%)	0	
	IV	1 (1,2%)	0	
<b>ALK</b>	Negativo	83 (97,6%)	11 (91,7%)	0,23
	Positivo	2 (2,4%)	1 (8,3%)	
<b>K-RAS</b>	Negativo	57 (67,9%)	11 (91,7%)	0,09
	Positivo	27 (32,1%)	1 (8,3%)	
<b>PD-L1</b>	No expresado	73 (85,9%)	11 (91,7%)	0,58
	Expresado	12 (14,1%)	1 (8,3%)	
No se han tenido en cuenta los casos "perdidos"				

#### 4.2.3.2. REORDENAMIENTO DE ALK

Del total de pacientes ALK negativos, 86 eran hombres (81,9%) y 19 mujeres (18,1%). De los pacientes ALK positivos, había 2 hombres (66,7%) y una mujer (33,3%). Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,51$ ).

Analizando la exposición al tabaco, el 10,7% de los pacientes ALK negativos eran no fumadores (11 casos), el 57,3% eran fumadores (59 casos) y el 32,0% exfumadores (33 casos). Un paciente ALK positivo era no fumador, otro era fumador, y el tercero exfumador. Estas diferencias tampoco fueron significativas ( $p=0,44$ ).

De los pacientes sin reordenamiento de ALK en quienes se pudo realizar la determinación de TTF1, no lo expresaban un 19,0% (8 pacientes) y el 81,0% sí lo expresaban (34 pacientes). La determinación de TTF1 sólo pudo realizarse en 2 de los pacientes ALK positivos y en ambos casos estaba expresado. En este caso tampoco se encontraron diferencias ( $p=0,49$ ).

Tampoco las hubo en cuanto a la clasificación patológica de la T ( $p=0,65$ ): entre los pacientes sin reordenamiento de ALK, el 40% eran T1 (42 casos), el 41,9% eran T2 (44 casos), el 12,4% eran T3 (13 casos) y el 5,7% eran T4 (6 casos). Un paciente ALK positivo era T1 y los otros 2 eran T2.

Del mismo modo, no hubo diferencias para la clasificación patológica de la afectación ganglionar ( $p=0,61$ ): el 61,9% de los pacientes ALK negativos eran N0 (65 pacientes), el 19,0% eran N1 (20 pacientes), el 18,1% eran N2 (19 pacientes) y el 1,0% eran N3 (un paciente). Los 3 pacientes ALK positivos fueron N0.

## Resultados

La distribución del estadio patológico según el reordenamiento de ALK queda de la siguiente manera: entre los ALK negativos hubo 49 casos con un estadio I (46,7%), 30 casos con un estadio II (28,6%), 25 casos con un estadio III (23,8%) y un caso fue el único paciente estadio IV (1,0%). Los 3 pacientes ALK positivos se presentaron como un estadio I. Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,34$ ).

En cuanto a la presencia de otras alteraciones moleculares hubo 11 casos ALK negativos que tenían mutación EGFR (11,7%), 29 casos tenían mutación K-RAS (30,2%) y 14 casos expresaban PD-L1 (13,3%). Sólo un paciente con reordenamiento de ALK fue además EGFR positivo. Ninguno de estos 3 pacientes tenían además una mutación de K-RAS ni expresaban PD-L1 en el tumor. No hubo diferencias para EGFR ( $p=0,26$ ), ni para K-RAS ( $p=0,91$ ) ni para PD-L1 ( $p=0,49$ ).

Estos datos se resumen en la Tabla 22.



Tabla 22.- ALK Y FACTORES PRONÓSTICO

VARIABLE		ALK NEGATIVO	ALK POSITIVO	P
<b>Sexo</b>	Varón	86 (81,9%)	2 (66,7%)	0,51
	Mujer	19 (18,1%)	1 (33,3%)	
<b>Tabaco</b>	No fumador	11 (10,7%)	1 (33,3%)	0,44
	Fumador	59 (57,3%)	1 (33,3%)	
	Exfumador	33 (32,0%)	1 (33,3%)	
<b>TTF1</b>	No expresado	8 (19,0%)	0	0,49
	Expresado	34 (81,0%)	2 (100%)	
<b>Tpat</b>	T1	42 (40,0%)	1 (33,3%)	0,65
	T2	44 (41,9%)	2 (66,7%)	
	T3	13 (12,4%)	0	
	T4	6 (5,7%)	0	
<b>Npat</b>	N0	65 (61,9%)	3 (100%)	0,61
	N1	20 (19,0%)	0	
	N2	19 (18,1%)	0	
	N3	1 (1,0%)	0	
<b>Estadio pat</b>	I	49 (46,7%)	3 (100%)	0,34
	II	30 (28,6%)	0	
	III	25 (23,8%)	0	
	IV	1 (1,0%)	0	
<b>EGFR</b>	Negativo	83 (88,3%)	2 (66,7%)	0,26
	Positivo	11 (11,7%)	1 (33,3%)	
<b>K-RAS</b>	Negativo	67 (69,8%)	3 (100%)	0,91
	Positivo	29 (30,2%)	0	
<b>PD-L1</b>	No expresado	91 (86,7%)	3 (100%)	0,49
	Expresado	14 (13,3%)	0	
No se han tenido en cuenta los casos "perdidos"				

#### 4.2.3.3. MUTACIÓN K-RAS

No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo del paciente en función del estado mutacional de K-RAS ( $p=0,49$ ): el 82,6% de los pacientes K-RAS negativos eran hombres (57 pacientes) y este porcentaje fue del 76,7% para los pacientes que sí tenían mutación K-RAS (23 pacientes).

## Resultados

Tampoco hubo diferencias en cuanto al hábito tabáquico ( $p=0,66$ ): entre los pacientes sin mutación de K-RAS el 13,2% eran no fumadores (9 casos), el 55,9% eran fumadores (38 casos) y el 30,9% eran exfumadores (21 casos). Entre los pacientes K-RAS positivos, el 6,9% de los pacientes eran no fumadores (2 casos), el 58,6% eran fumadores (17 casos) y el 34,5% eran exfumadores.

Respecto de la expresión de TTF1 no hubo diferencias significativas ( $p=0,84$ ): TTF1 se expresó en 25 casos sin mutación K-RAS (80,6%) y en 10 casos con mutación K-RAS (83,3%).

La clasificación patológica de la T para los pacientes sin mutación de K-RAS fue: 28 casos T1 (40,5%), 32 casos T2 (46,3%), 8 casos T3 (11,6%) y un caso T4 (1,4%). Entre los pacientes con mutación K-RAS se encontraron 11 casos T1 (36,7%), 11 casos T2 (36,7%), 5 casos T3 (16,7%) y 3 casos T4 (10,0%). Esas diferencias no fueron significativas ( $p=0,25$ ).

Sí que se encontraron diferencias para la clasificación patológica de la afectación ganglionar ( $p=0,03$ ): entre los pacientes sin mutación de K-RAS 48 casos fueron N0 (69,6%), 14 casos fueron N1 (20,3%) y 7 casos fueron N2 (10,1%). Por el contrario, entre los pacientes con mutación de K-RAS la afectación ganglionar fue más frecuente: 16 casos fueron N0 (53,3%), 4 casos fueron N1 (13,3%), 9 casos fueron N2 (30,0%) y un caso fue N3 (3,3%).

El estadio patológico entre los pacientes sin mutación de K-RAS fue: 35 casos con un estadio I (50,7%), 24 casos con un estadio II (34,8%), 9 casos con un estadio III (13,0%) y un caso fue un estadio IV (1,4%). Entre los pacientes con mutación de K-RAS, hubo 14 casos con un estadio I (46,7%), 4 casos con un

estadio II (13,3%) y 12 casos con un estadio III (40,0%). De nuevo estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,01$ ).

Al analizar los casos sin mutación de K-RAS que eran portadores de una mutación de EGFR, se encontraron 11 pacientes (16,2%). De ellos, 2 pacientes tenían reordenamiento de ALK (2,9%) y 7 pacientes expresaron PD-L1 (10,1%). Entre los pacientes con mutación de K-RAS hubo un caso con mutación EGFR (3,6%) y 6 casos expresaron PD-L1 (20,0%). Ninguno de ellos presentaba reordenamiento de ALK. No hubo diferencias para ninguno de los marcadores moleculares: EGFR ( $p=0,09$ ), ALK ( $p=0,91$ ) ni PD-L1 ( $p=0,18$ ).

Los factores pronóstico según el estado mutacional de K-RAS se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23.- K-RAS Y FACTORES PRONÓSTICO				
VARIABLE		K-RAS NEGATIVO	K-RAS POSITIVO	P
<b>Sexo</b>	Varón	57 (82,6%)	23 (76,7%)	0,49
	Mujer	12 (17,4%)	7 (23,3%)	
<b>Tabaco</b>	No fumador	9 (13,2%)	2 (6,9%)	0,66
	Fumador	38 (55,9%)	17 (58,6%)	
	Exfumador	21 (30,9%)	10 (34,5%)	
<b>TTF1</b>	No expresado	6 (19,4%)	2 (16,7%)	0,84
	Expresado	25 (80,6%)	10 (83,3%)	
<b>Tpat</b>	T1	28 (40,5%)	11 (36,7%)	0,25
	T2	32 (46,3%)	11 (36,7%)	
	T3	8 (11,6%)	5 (16,7%)	
	T4	1 (1,4%)	3 (10,0%)	
<b>Npat</b>	N0	48 (69,6%)	16 (53,3%)	<b>0,03</b>
	N1	14 (20,3%)	4 (13,3%)	
	N2	7 (10,1%)	9 (30,0%)	
	N3	0	1 (3,3%)	
<b>Estadio pat</b>	I	35 (50,7%)	14 (46,7%)	<b>0,01</b>
	II	24 (34,8%)	4 (13,3%)	
	III	9 (13,0%)	12 (40,0%)	
	IV	1 (1,4%)	0	
<b>EGFR</b>	Negativo	57 (83,8%)	27 (96,4%)	0,09
	Positivo	11 (16,2%)	1 (3,6%)	
<b>ALK</b>	Negativo	67 (97,1%)	30 (100%)	0,91
	Positivo	2 (2,9%)	0	
<b>PD-L1</b>	No expresado	62 (89,9%)	24 (80,0%)	0,18
	Expresado	7 (10,1%)	6 (20,0%)	
No se han tenido en cuenta los casos "perdidos"				

#### 4.2.3.4. "TRIPLE NEGATIVOS"

Se ha analizado si existía alguna diferencia para los factores pronóstico entre la población con alguna mutación somática (EGFR, ALK y K-RAS) y la población "triple negativa".

No se encontraron diferencias en cuanto al sexo del paciente según fuera portador de alguna mutación o no ( $p=0,09$ ): el 25,0% de los pacientes con alguna mutación eran mujeres (14 pacientes), y este porcentaje fue del 12,5% para la población “triple negativa” (7 pacientes).

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al hábito tabáquico ( $p=0,15$ ) aunque el porcentaje de no fumadores para la población con alguna mutación fue del 16,4% (9 casos) y para la población “triple negativa” fue del 5,5% (3 casos).

Entre los pacientes en los que se realizó la determinación de TTF1, éste estuvo expresado en el 90,5% de los casos portadores de alguna mutación (19 pacientes) y en el 76,0% de los pacientes “triple negativos” (19 pacientes). Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,19$ ).

La clasificación patológica de la T en los casos con alguna mutación fue: 22 casos fueron T1 (39,3%), 23 casos T2 (41,1%), 6 casos T3 (10,7%) y 5 casos T4 (8,9%). En la población “triple negativa” se encontraron 23 casos T1 (41,1%), 25 casos T2 (44,7%), 7 casos T3 (12,5%) y un caso fue T4 (1,8%). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,52$ ).

No se encontraron diferencias para la clasificación patológica de la N ( $p=0,29$ ): en la población con alguna mutación el 60,7% eran N0 (34 casos), el 14,3% eran N1 (8 casos), el 23,2% eran N2 (13 casos) y un paciente fue N3 (1,8%). En la población “triple negativa” el 66,1% de los casos fue N0 (37 casos), el 21,4% fue N1 (12 casos) y el 12,5% fue N2 (7 casos).

En los pacientes que no fueron “triple negativos” hubo 29 casos diagnosticados con un estadio I (51,8%), 10 casos con un estadio II (17,9%) y 17 casos con un

estadio III (30,4%). En cambio en la población “triple negativa” se encontraron menos casos (26) con un estadio I (46,4%), 20 casos con un estadio II (35,7%), 9 casos con un estadio III (16,1%) y un caso con un estadio IV (1,8%). Estas diferencias rozan la significación estadística ( $p=0,07$ ).

En la población “triple negativa” hubo 6 casos que expresaron PD-L1 (10,7%) y en el resto de la población 8 casos lo expresaron (15,4%). Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,47$ ).

Estos resultados se recogen en la Tabla 24.

Tabla 24.- POBLACIÓN “TRIPLE NEGATIVA” Y FACTORES PRONÓSTICO				
VARIABLE		PORTADOR DE ALGUNA MUTACIÓN	“TRIPLE NEGATIVOS”	P
<b>Sexo</b>	Varón	42 (75,0%)	49 (87,5%)	0,09
	Mujer	14 (25,0%)	7 (12,5%)	
<b>Tabaco</b>	No fumador	9 (16,4%)	3 (5,5%)	0,15
	Fumador	28 (50,9%)	35 (63,6%)	
	Exfumador	18 (32,7%)	17 (30,9%)	
<b>TTF1</b>	No expresado	2 (9,5%)	6 (24,0%)	0,19
	Expresado	19 (90,5%)	19 (76,0%)	
<b>Tpat</b>	T1	22 (39,3%)	23 (41,1%)	0,52
	T2	23 (41,1%)	25 (44,7%)	
	T3	6 (10,7%)	7 (12,5%)	
	T4	5 (8,9%)	1 (1,8%)	
<b>Npat</b>	N0	34 (60,7%)	37 (66,1%)	0,29
	N1	8 (14,3%)	12 (21,4%)	
	N2	13 (23,2%)	7 (12,5%)	
	N3	1 (1,8%)	0	
<b>Estadio pat</b>	I	29 (51,8%)	26 (46,4%)	0,07
	II	10 (17,9%)	20 (35,7%)	
	III	17 (30,4%)	9 (16,1%)	
	IV	0	1 (1,8%)	
<b>PD-L1</b>	No expresado	44 (84,6%)	50 (89,3%)	0,47
	Expresado	8 (15,4%)	6 (10,7%)	
No se han tenido en cuenta los casos “perdidos”				

#### 4.2.3.5. EXPRESIÓN DE PD-L1

Entre los pacientes sin expresión de PD-L1 había 78 hombres (83,0%) y 16 mujeres (17,0%); en la población PD-L1 positiva había 10 hombres (71,4%) y 4 mujeres (28,6%). Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,29$ ).

Se encontraron 12 pacientes sin expresión de PD-L1 que eran no fumadores (12,9%) mientras que de los pacientes con expresión de PD-L1 todos habían tenido contacto con el tabaco (69,2% fumadores y 30,8% exfumadores). Estas diferencias tampoco fueron significativas ( $p=0,35$ ).

En aquellos pacientes sin expresión de PD-L1 en los que pudo realizarse la determinación de TTF1, el 20,5% no lo expresaban (8 pacientes) y el 79,5% sí (31 pacientes). En el 100% de los pacientes PD-L1 positivos en los que se realizó TTF1, éste se encontró expresado (5 casos). Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,26$ ).

Tampoco hubo diferencias significativas para la clasificación de la T patológica en función de la expresión de PD-L1 ( $p=0,08$ ) aunque en los pacientes sin expresión la T tendía a presentar un descriptor más elevado. Entre los pacientes sin expresión de PD-L1 había 40 casos T1 (42,6%), 40 casos T2 (42,6%), 11 casos T3 (11,7%) y 3 casos T4 (3,2%) mientras que la distribución para los pacientes que sí expresaron PD-L1 fue: 3 casos T1 (21,4%), 6 casos T2 (42,9%), 2 casos T3 (14,3%) y 3 casos T4 (21,4%).

En cuanto a la clasificación de la N patológica estas diferencias sí que se alcanzaron la significación estadística ( $p=0,02$ ): había 64 pacientes sin expresión de PD-L1 que fueron N0 (68,1%), 14 fueron N1 (14,9%), 15 fueron N2 (16,0%) y

## Resultados

un paciente fue N3 (1,1%). Entre los pacientes PD-L1 positivos, 4 fueron N0 (28,6%), 6 fueron N1 (42,9%) y 4 fueron N2 (28,6%).

Analizando el estadio patológico, entre los pacientes sin expresión de PD-L1 predominaba el estadio I con 48 pacientes (51,1%), seguido del estadio II con 27 pacientes (28,7%), 18 pacientes tenían un estadio III (19,1%) y un paciente fue un estadio IV (1,1%). Entre los pacientes PD-L1 positivos el estadio más frecuente fue el estadio III con 7 pacientes (50,0%), seguido del estadio I con 4 pacientes (28,6%) y el estadio II con 3 pacientes (21,4%). Esas diferencias, aunque correlacionadas con la anterior afectación de la N y muy llamativas, no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,08$ ).

No hubo diferencias para la presencia de las principales mutaciones moleculares: EGFR ( $p=0,58$ ), ALK ( $p=0,49$ ) y K-RAS ( $p=0,18$ ). De los pacientes sin expresión de PD-L1 el 13,1% tenían una mutación EGFR (11 pacientes), el 3,2% tenían reordenamiento de ALK (3 pacientes) y el 27,9% eran K-RAS positivos (24 pacientes). En los pacientes PD-L1 positivos se encontró un paciente con mutación EGFR (7,7%), ningún paciente tenía reordenamiento de ALK y 6 pacientes tenían una mutación de K-RAS (46,2%).

Estos datos se resumen en la Tabla 25.



Tabla 25.- PD-L1 Y FACTORES PRONÓSTICO				
VARIABLE		PD-L1 NEGATIVO	PD-L1 POSITIVO	P
<b>Sexo</b>	Varón	78 (83,0%)	10 (71,4%)	0,29
	Mujer	16 (17,0%)	4 (28,6%)	
<b>Tabaco</b>	No fumador	12 (12,9%)	0	0,35
	Fumador	51 (54,8%)	9 (69,2%)	
	Exfumador	30 (32,3%)	4 (30,8%)	
<b>TTF1</b>	No expresado	8 (20,5%)	0	0,26
	Expresado	31 (79,5%)	5 (100%)	
<b>Tpat</b>	T1	40 (42,6%)	3 (21,4%)	0,08
	T2	40 (42,6%)	6 (42,9%)	
	T3	11 (11,7%)	2 (14,3%)	
	T4	3 (3,2%)	3 (21,4%)	
<b>Npat</b>	N0	64 (68,1%)	4 (28,6%)	<b>0,02</b>
	N1	14 (14,9%)	6 (42,9%)	
	N2	15 (16,0%)	4 (28,6%)	
	N3	1 (1,1%)	0	
<b>Estadio pat</b>	I	48 (51,1%)	4 (28,6%)	0,08
	II	27 (28,7%)	3 (21,4%)	
	III	18 (19,1%)	7 (50,0%)	
	IV	1 (1,1%)	0	
<b>EGFR</b>	Negativo	73 (86,9%)	12 (92,3%)	0,58
	Positivo	11 (13,1%)	1 (7,7%)	
<b>ALK</b>	Negativo	91 (96,8%)	14 (100%)	0,49
	Positivo	3 (3,2%)	0	
<b>K-RAS</b>	Negativo	62 (72,1%)	7 (53,8%)	0,18
	Positivo	24 (27,9%)	6 (46,2%)	

No se han tenido en cuenta los casos "perdidos"

Como resumen del análisis de los principales factores pronóstico en función de los marcadores moleculares, hay que destacar que se encontraron diferencias significativas para el sexo del paciente y la exposición al tabaco en cuanto al estado mutacional de EGFR; también hubo diferencias para la clasificación patológica de la N según el estado mutacional de K-RAS y la expresión de PD-L1, y para el estadio patológico según la mutación de K-RAS.

### **4.3. PATRONES DE RECAÍDA Y TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS**

#### **4.3.1. PATRONES DE RECAÍDA**

Durante el seguimiento realizado 58 pacientes recayeron (51,8%). De ellos, 11 (19,0%) tuvieron una recaída local, 35 (60,3%) una recaída a distancia y 12 (20,7%) presentaron simultáneamente una recaída local como a distancia. En el 31% de los casos (18 pacientes) la recaída fue única. La mediana del número de localizaciones de la recaída fue 1 (1 – 5), hubo 36 pacientes con un sólo órgano afectado, 16 pacientes con 2 órganos, 4 pacientes con 3, 1 paciente con 4 y otro con 5 órganos afectados.

Por frecuencia de localizaciones, la más frecuente fue la pulmonar que se encontró en 26 pacientes, seguida de la afectación ganglionar en 19 pacientes, pleural en 6 pacientes, hepática en 5 pacientes y ósea en 7. En 12 pacientes se produjo afectación del sistema nervioso central y en 6 pacientes aparecieron otras localizaciones incluyendo la glándula suprarrenal.

#### **4.3.2. TRATAMIENTO LOCAL**

Hubo 18 pacientes con recaída local que podía ser subsidiaria de tratamiento radical. De ellos 5 fueron intervenidos quirúrgicamente, uno recibió RT y 10 recibieron un tratamiento combinado. Dos pacientes rehusaron recibir cualquier tipo de tratamiento.

Las 5 intervenciones quirúrgicas realizadas fueron sobre pulmón y una de ellas incluyó una linfadenectomía no realizada previamente. El paciente que fue tratado con RT tenía una recaída ganglionar axilar. En 3 casos el tratamiento

combinado consistió en cirugía y QT (2 con recaída en glándula suprarrenal y uno con recaída en pulmón y ganglionar). Cinco pacientes presentaron recaída cerebral única y en ellos se llevó a cabo una resección de la misma seguida de RT holocraneal. Dos pacientes recibieron QT y RT (uno con afectación pulmonar y ganglionar mediastínica y otro con afectación sólo ganglionar). Uno de los pacientes que rehusó recibir tratamiento tenía recaída pulmonar y en el otro cerebral era cerebral.

El resumen de los patrones de recaída y tratamientos realizados a continuación se recogen en la Tabla 26.

<b>Tabla 26.- RECAÍDA Y CARACTERÍSTICAS</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Recaída</b>	No	54	48,2
	Sí	58	51,8
<b>Recaída local</b>	Local	11	19,0
	Distancia	35	60,3
	Ambas	12	20,7
<b>Recaída única</b>	No	40	69,0
	Sí	18	31,0
<b>Nº órganos recaída</b>	1	36	62,1
	2	16	27,6
	3	4	6,9
	4	1	1,7
	5	1	1,7
<b>Tto local recaída</b>	No	42	72,4
	Cirugía	5	8,6
	RT	1	1,7
	Combinado	10	17,2

#### 4.3.3. QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

Como tratamiento de la enfermedad metastásica 32 pacientes (55,2% de las recaídas) recibieron QT paliativa y 8 pacientes (13,8%) no fueron tratados de forma activa. De los pacientes no tratados, en 7 casos se debía a un deterioro del estado general que contraindicaba cualquier tipo de tratamiento activo y en el otro se decidió realizar únicamente control hasta progresión sintomática.

Por lo que se refiere al esquema del tratamiento sistémico administrado en primera línea, hubo 14 casos en los que se utilizó una combinación de Platino (8 de ellos junto con un Taxano y 4 asociado a Pemetrexed). En 18 casos se usó monoterapia: en 10 pacientes el tratamiento fue Erlotinib, en 2 se utilizó Pemetrexed y en 6 se administraron otros fármacos como Docetaxel, Vinorelbina, Gemcitabina y Topotecan.

En 12 casos se obtuvo una RO (en todos los casos se trató de una RP) con esta primera línea de tratamiento, en 6 la EE fue la máxima respuesta y en 14 casos hubo progresión. La tasa de RO fue de 37,5% (12/32) y la tasa de control de la enfermedad de 56,2% (18/32). La mediana de líneas administradas en estos pacientes fue de 2 (entre 1 y 6 líneas): 13 pacientes recibieron sólo una línea, 9 recibieron 2 líneas y 10 recibieron 3 o más. La mediana del tiempo de tratamiento con QT paliativa fue de 7,5 meses (rango: 0 – 64), y la del tiempo desde el último tratamiento administrado hasta el fallecimiento del paciente fue de 1,5 meses (rango: 0 – 13). Estos datos se recogen en la Tabla 27.

<b>Tabla 27.- QT PALIATIVA</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>1ª línea</b>	Combinación platinos	14	43,7
	Erlotinib	10	31,2
	Pemetrexed	2	6,2
	Docetaxel	2	6,2
	Vinorelbina	2	6,2
	Gemcitabina	1	3,1
	Topotecan	1	3,1
<b>Respuesta a 1ª línea</b>	RP	12	37,5
	EE	6	18,8
	PE	14	43,8
<b>Nº líneas</b>	1	13	40,6
	2	9	28,1
	3	5	15,6
	4	1	3,1
	6	4	12,5

#### 4.3.4. TRATAMIENTO ANTI-EGFR

De los 58 pacientes que recayeron, 22 (37.9%) fueron tratados con un ITK en algún momento del tratamiento (los 10 pacientes que fueron tratados en primera línea, todos con Erlotinib, han sido descritos en el párrafo anterior). En 21 pacientes se administró Erlotinib, 2 pacientes recibieron Gefitinib y uno Afatinib. Sólo 2 pacientes recibieron más de un ITK (uno con mutación EGFR y otro nativo para EGFR). Las características de estos pacientes fueron: 68,2% hombres y 31,8% mujeres; 18,2% no fumadores, 45,5% fumadores y 36,4% habían dejado de fumar. La mediana del tiempo de tratamiento con el primer ITK fue de 3 meses (1 – 60) (Tabla 28).

<b>Tabla 28.- TRATAMIENTO ANTI-EGFR</b>			
		<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>ITK</b>	Erlotinib	21	-
	Gefitinib	2	-
	Afatinib	1	-
<b>Sexo</b>	Hombres	15	68,2
	Mujeres	7	31,8
<b>Tabaquismo</b>	No	4	18,2
	Sí	10	45,5
	Exfumadores	8	36,4

#### 4.3.5. FALLECIMIENTO Y CAUSAS

En el momento de cerrar la base de datos para finalizar el estudio habían fallecido 65 pacientes (58,0%). En 48 pacientes la causa fue el tumor, en 6 pacientes la toxicidad por alguno de los tratamientos y 11 fallecieron por otros motivos. De éstos últimos, destaca que 3 murieron por un segundo tumor primario (CE de pulmón un caso, CMP un caso y cáncer de próstata un caso), 5 por enfermedad cardiovascular y uno por una hemorragia digestiva. En dos casos no se ha conseguido averiguar la causa de fallecimiento si bien no se había constatado recidiva tumoral (Tabla 29).

Cabe reseñar que durante el seguimiento 11 pacientes (9,8%) desarrollaron una segunda neoplasia y dos de ellos, una tercera. Entre los segundos tumores encontramos: 4 adenocarcinomas de próstata, 3 carcinomas escamosos de laringe, 2 neoplasias de origen colorrectal, un adenocarcinoma gástrico, un CMP, un CE de pulmón y un linfoma no Hodgkin.

		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Vivo</b>	No	65	58,0
	Sí	47	42,0
<b>Causas</b>	Tumor	48	73,8
	Toxicidad	6	9,2
	Otras	11	16,9

Se analizó si existían diferencias en la causa de la muerte por el sexo del paciente: el 72,7% de los varones fallecieron por el tumor, el 10,9% por toxicidad y el 16,4% por otras causas; mientras que el 80,0% de las mujeres falleció por el tumor y el 20,0% por otras causas. Estas diferencias son llamativas pero no alcanzan la significación estadística ( $p=0,54$ ). Se puede mencionar que entre las causas no relacionadas con el tumor 5 pacientes varones fallecieron por problemas cardiovasculares mientras que ninguna mujer falleció por esta causa (Tabla 30).

	<b>Hombres (n=55)</b>	<b>Mujeres (n=10)</b>	<b>P</b>
<b>Tumor</b>	40 (72,7%)	8 (80,0%)	0,54
<b>Toxicidad</b>	6 (10,9%)	0	
<b>Otras</b>	9 (16,4%)	2 (20,0%)	
- <b>2º primario</b>	2	1	
- <b>Cardiovascular</b>	5	0	
- <b>Otras</b>	2	1	

#### 4.3.6. RECAÍDA Y TRATAMIENTOS POR MARCADORES MOLECULARES

##### 4.3.6.1. *MUTACIÓN EGFR*

En el momento de finalizar el estudio, de los 12 pacientes con mutación EGFR, habían recaído 5 (41,7%). De estos 5, 2 tuvieron una recaída local (40,0%), otros 2 una recaída a distancia (40,0%) y uno de ellos una recaída tanto local como a distancia (20,0%).

En los 2 casos con recaída local ésta fue pulmonar única y se trató de forma local. Los 3 pacientes con enfermedad sistémica tenían afectación pulmonar y ganglionar (1 paciente), pleural y ganglionar (1 paciente) y ósea y suprarrenal (1 paciente).

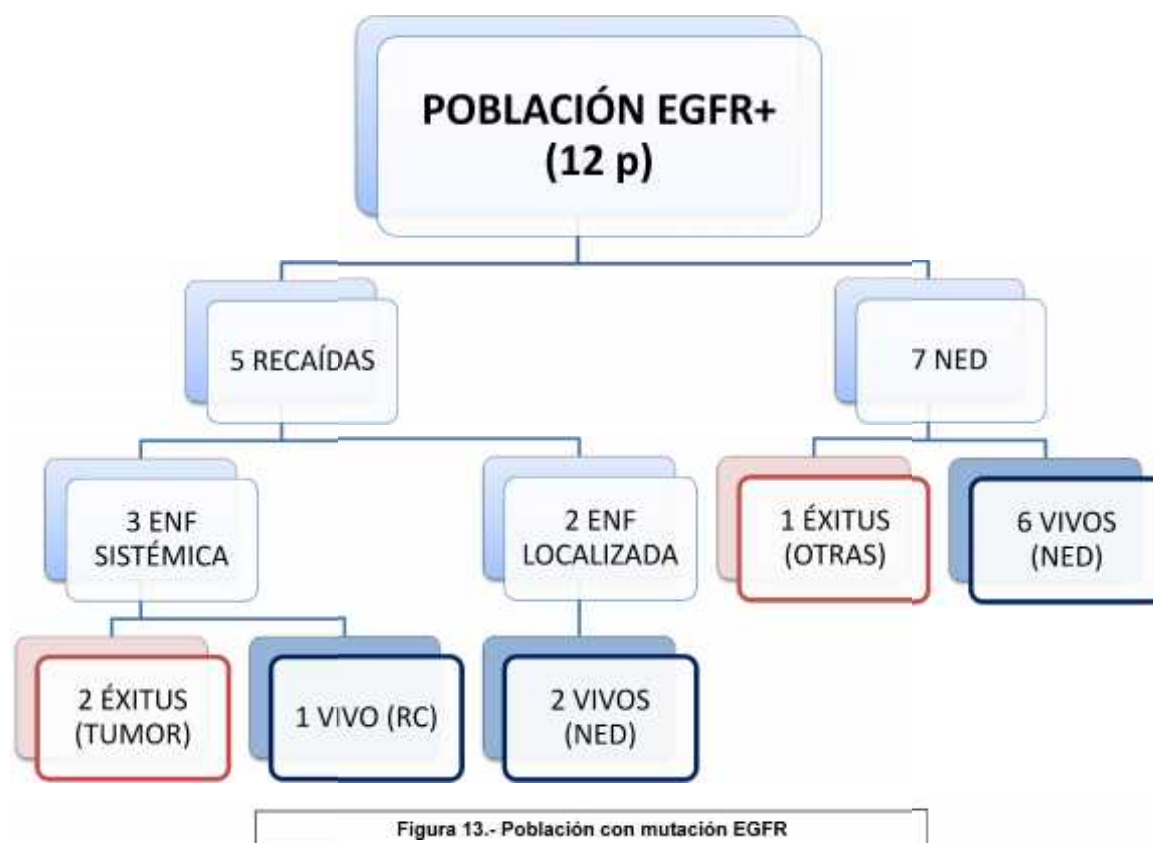
El tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica fue en un caso Cisplatino-Pemetrexed (33,3%) y en los otros 2 Erlotinib (66,7%); en los 3 casos se objetivó respuesta objetiva con la primera línea de tratamiento. Los 3 pacientes llevaron un ITK-EGFR en algún momento de la enfermedad: 1 paciente recibió sólo Erlotinib, otro paciente sólo Gefitinib y el tercero recibió Erlotinib en primera línea y Afatinib a la progresión. La mediana de tratamientos administrados para la enfermedad metastásica fue de 2 líneas (rango entre 1 y 4); la mediana del tiempo con tratamiento sistémico fue de 59 meses (entre 16 y 64) y, de éste, la mediana del tiempo con tratamiento anti-EGFR fue de 21 meses (entre 4 y 60).

En el momento de finalizar el seguimiento, 3 pacientes con mutación EGFR habían fallecido: 2 de ellos a causa del tumor y el tercero por un accidente cerebro vascular; uno de los pacientes con enfermedad sistémica seguía vivo en ese momento y se encontraba en tratamiento con Gefitinib con una RC que se



mantenía a los 60 meses de tratamiento. La mediana de la supervivencia a la recaída fue de 62 meses (IC 95%, 1 - 123).

La Figura 13 muestra la evolución de los pacientes con mutación de EGFR.



#### 4.3.6.2. REORDENAMIENTO DE ALK

De los 3 pacientes con reordenamiento de ALK 2 recayeron (66,7%); esta recaída fue múltiple, tanto local como a distancia. Los órganos afectados fueron el pulmón, los ganglios y la pleura en un paciente y, en el otro, el pulmón, los ganglios y el hígado. La Figura 14 recoge esta distribución.

Como tratamiento de la enfermedad metastásica un paciente recibió Erlotinib de primera línea presentando EE (10 meses) y no recibió tratamientos posteriores. El otro paciente recibió de primera línea Vinorelbina con PE como mejor

respuesta (a los 2 meses del comienzo); después recibió una segunda línea de tratamiento con Erlotinib (3 meses).

En el momento de finalizar el estudio los 2 pacientes habían fallecido: uno a causa del tumor y otro por una hemorragia digestiva. La mediana de la supervivencia tras la recaída fue de 11 meses (9 y 13 respectivamente).

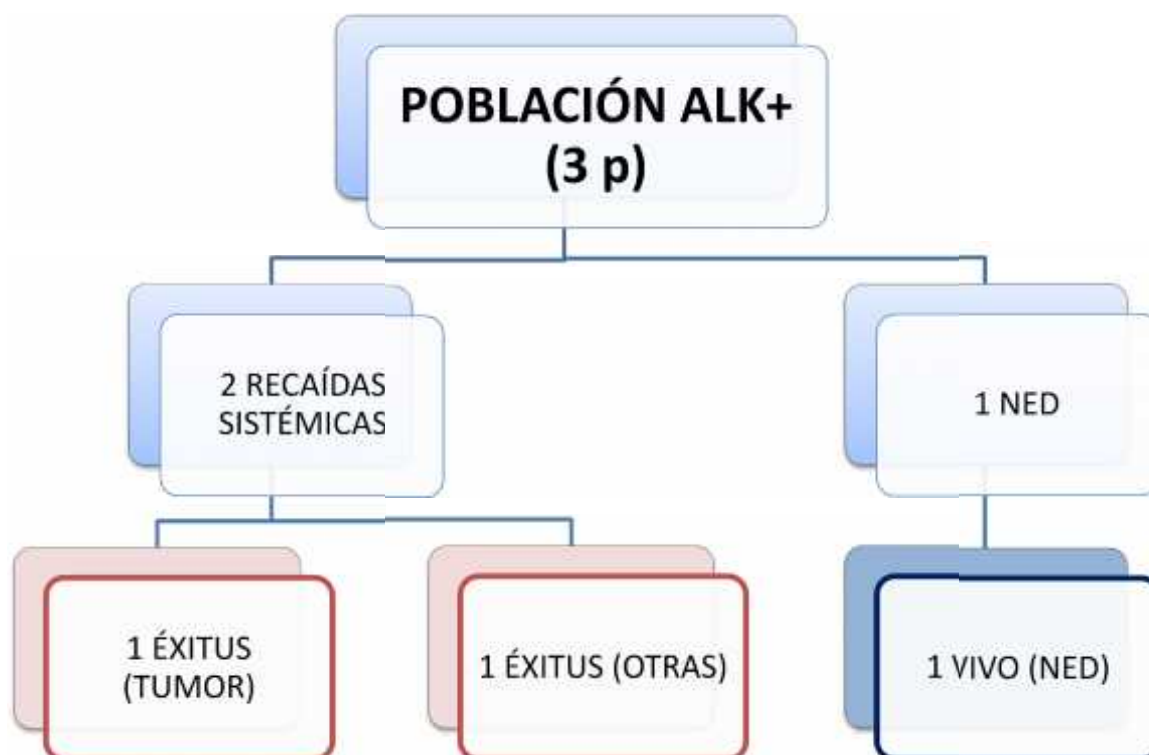


Figura 14.- Población con reordenamiento de ALK

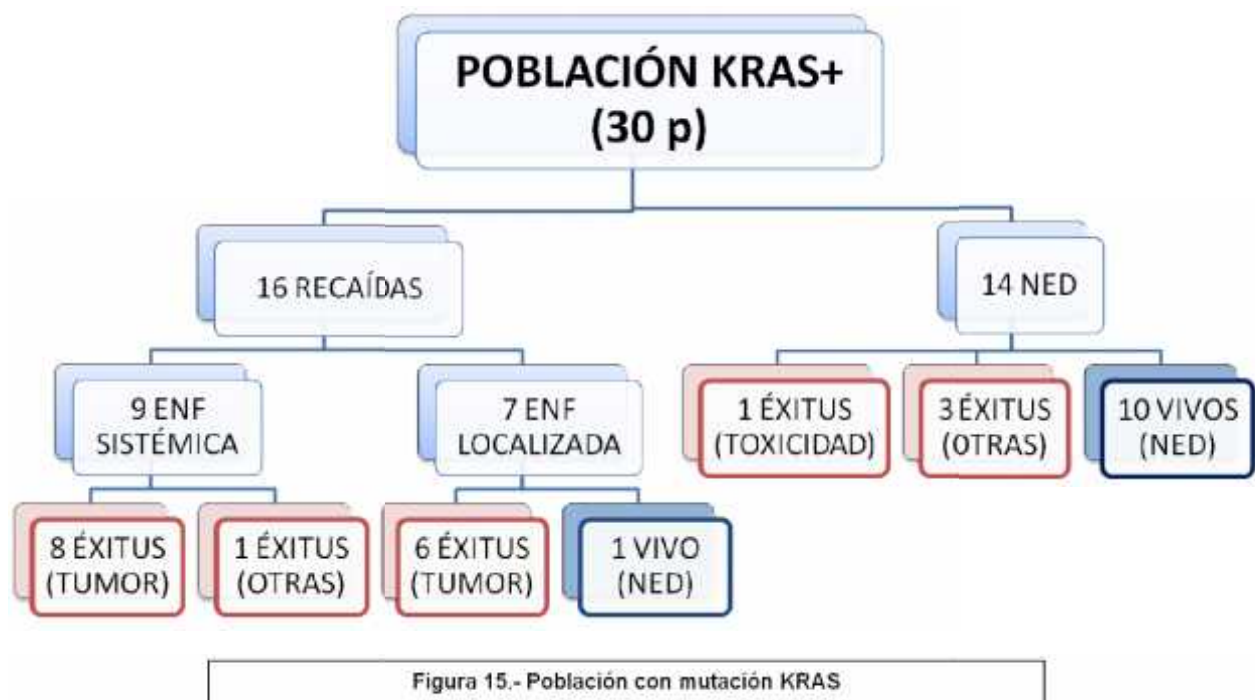
#### 4.3.6.3. MUTACIÓN K-RAS

Dieciséis de los 30 pacientes con mutación en K-RAS recayeron (53,3%). Sólo un paciente (6,3%) tuvo una recaída local, 11 (68,8%) tuvieron recaída a distancia y 4 pacientes (25,0%) recayeron tanto a nivel local como a distancia. Siete casos (43,7%) fueron candidatos a tratamiento local aunque uno de ellos rehusó ser tratado. Las localizaciones de la recaída fueron, por orden de

frecuencia, pulmón (6 pacientes), ganglios (5 pacientes), SNC (4 pacientes), otras localizaciones (4 pacientes), hueso (2 pacientes) e hígado (un paciente).

En 8 casos se administró tratamiento sistémico: 4 recibieron un esquema basado en Carboplatino y otros 4 recibieron Erlotinib. Como respuesta a la primera línea se observaron 2 RO, 2 EE y 4 PE. En los 4 pacientes que recibieron Erlotinib hubo 2 EE y 2 PE. Los 8 pacientes recibieron un ITK en algún momento: todos ellos fueron tratados con Erlotinib y 1 a la progresión fue tratado con Gefitinib. Cuando los pacientes fueron tratados de forma sistémica la mediana de líneas de tratamiento fue de 2 (entre 1 y 6), la mediana del tiempo de tratamiento sistémico fue 7 meses (entre 7 y 43) y la mediana del tiempo con tratamiento anti-EGFR fue 3 meses (entre 1 y 10).

En el momento de finalizar el estudio habían fallecido 19 pacientes (63,3%): 14 pacientes fallecieron a causa del tumor (73,7%), uno falleció por toxicidad al tratamiento (5,3%) y 4 fallecieron por otras causas (21,1%). La mediana de la supervivencia a la recaída fue de 11 meses (IC 95%, 9 – 13). La distribución se muestra en la Figura 15.



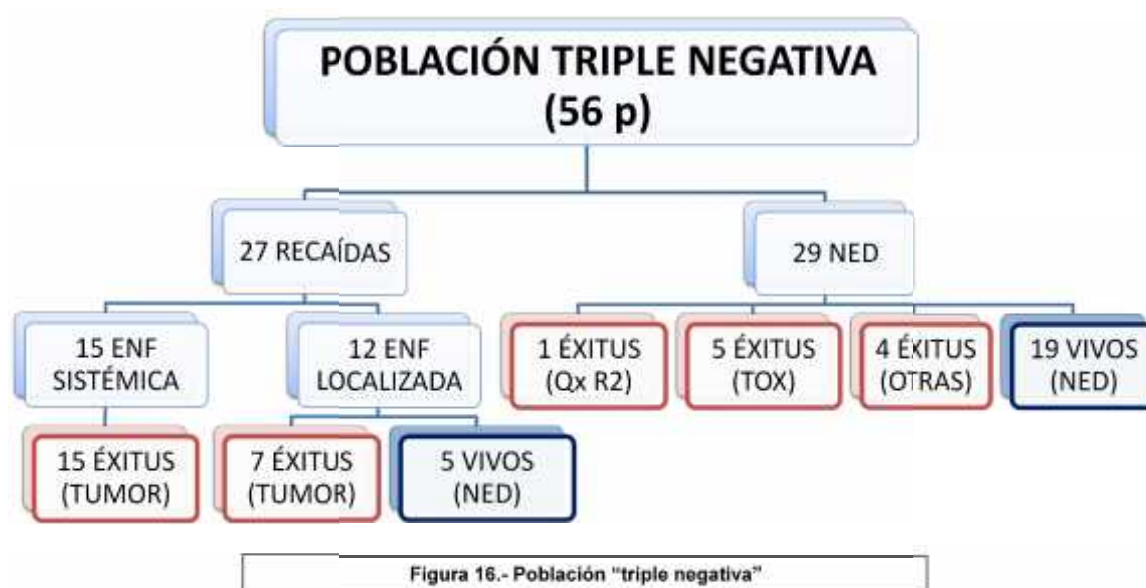
#### 4.3.6.4. "TRIPLE NEGATIVOS"

De los 56 pacientes "triple negativos" recayeron 27 (48,2%): 8 lo hicieron a nivel local (29,6%), 14 pacientes a distancia (51,9%) y 5 pacientes tanto local como a distancia (18,5%). En 18 casos la recaída fue múltiple (66,7%) y en 9 única (33,3%). Doce pacientes (21,4%) fueron candidatos a tratamiento local aunque uno de ellos no quiso ser tratado. La localización de la recaída por orden de frecuencia fue: ganglionar (10 casos), SNC (6 casos), pulmón (5 casos), pleura (4 casos), hígado (3 casos), hueso (3 casos) y otras localizaciones (3 casos).

En 13 casos se administró tratamiento sistémico de primera línea: 5 casos fueron tratados con un esquema con Platino, 3 casos con Erlotinib y los 5 restantes con otro fármaco en monoterapia (Pemetrexed, Gemcitabina, Docetaxel y Vinorelbina). Se objetivaron 4 RO (30,8%), 3 EE (23,1%) y 6 PE (46,2%).

Seis pacientes recibieron un ITK en algún momento de la enfermedad, y en todos los casos fue Erlotinib. La mediana de líneas de QT administradas fue 1 (entre 1 y 6), con una mediana del tiempo de tratamiento sistémico de 7 meses (entre 1 y 28) y una mediana del tiempo con tratamiento anti-EGFR de 2 meses (entre 1 y 15).

En el momento de finalizar el estudio habían fallecido 32 pacientes “triple negativos” (57,1%): 23 pacientes a consecuencia del tumor (71,9%), 5 de ellos en el postoperatorio inmediato (15,6%) y 4 por otras causas (12,5%). La supervivencia tras la recaída fue de 11 meses (IC 95%, 5 – 17). La Figura 16 recoge estos pacientes.



#### 4.3.6.5. EXPRESIÓN DE PD-L1

Más de la mitad de los pacientes con expresión de PD-L1 recayeron (57,1%): 3 presentaron una recaída local (37,5%) y 5 a distancia (62,5%). Sólo en un caso la recaída fue única (12,5%). En 2 casos (25,0%) se llevó a cabo un tratamiento

para enfermedad localizada. La localización de la recaída fue: ganglionar (4 pacientes), pulmón (3 pacientes), pleura (1 paciente), SNC (1 paciente), otras localizaciones (1 paciente).

Sólo 4 pacientes recibieron tratamiento sistémico y en todos los casos el esquema de primera línea contenía Carboplatino. Se observaron 2 RO y 2 PE a la primera línea; además 2 pacientes fueron tratados con Erlotinib. La mediana del número de líneas de tratamiento sistémico fue 1 (entre 1 y 2), la mediana del tratamiento con un anti-EGFR fue 2 meses (entre 1 y 3) y la mediana de tiempo con tratamiento sistémico fue 4 meses (entre 1 y 9). En el momento de finalizar el estudio 10 pacientes habían fallecido (71,4%): 8 fallecieron a causa del tumor, 1 paciente falleció en el postoperatorio inmediato y otro falleció por otra causa. La mediana de la supervivencia tras la recaída fue de 8 meses (IC 95%, 1 – 15). La Figura 17 resume la evolución de estos pacientes.

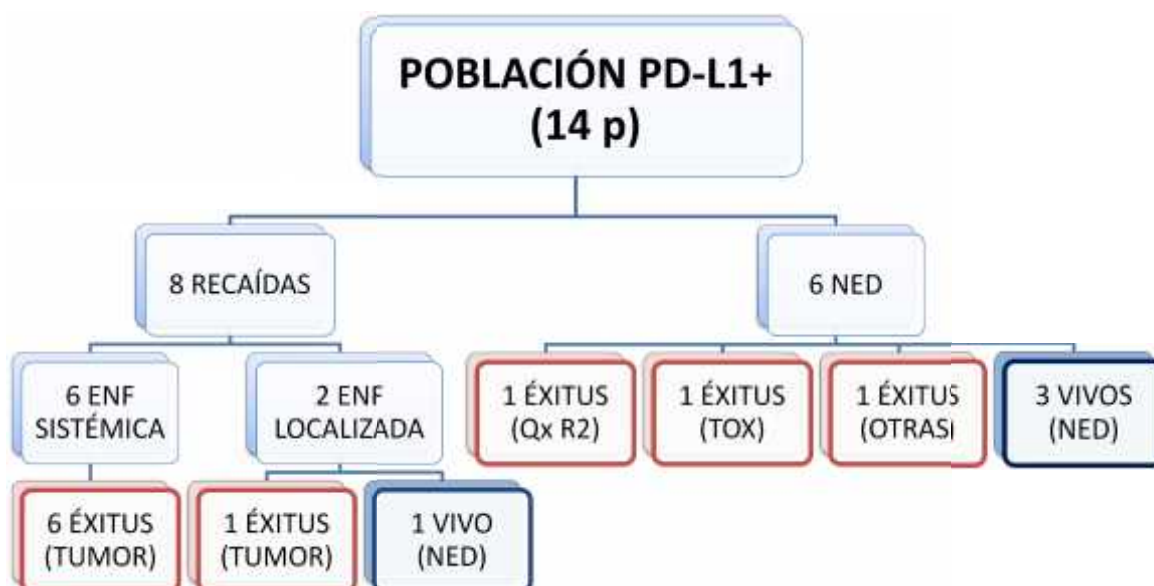


Figura 17.- Población con expresión de PD-L1

#### 4.4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA

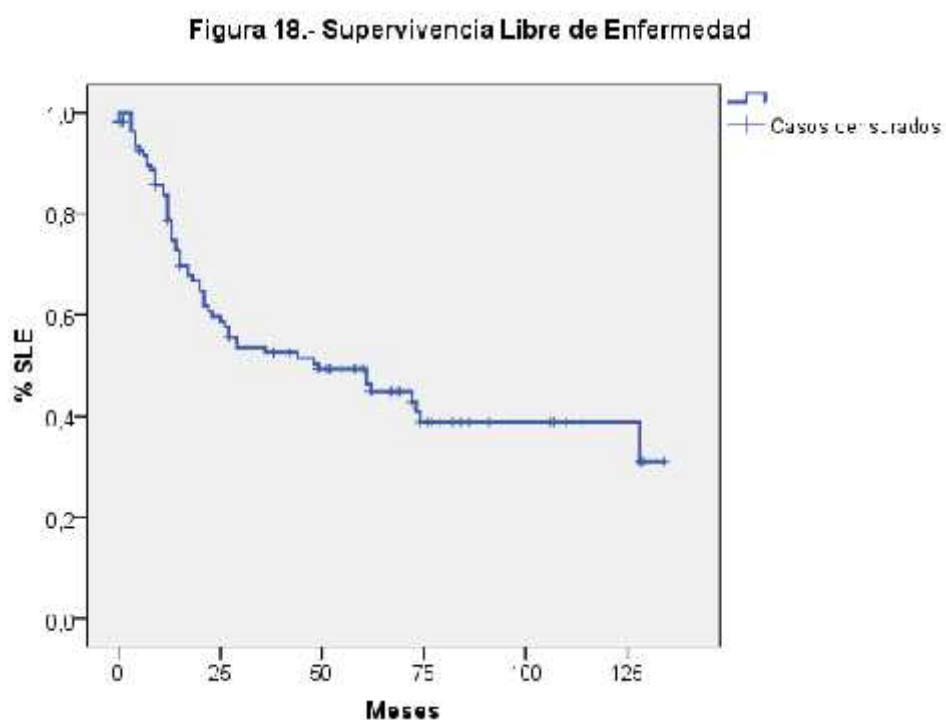
La mediana global de seguimiento de los pacientes fue de 52 meses (0 – 134). Entre los fallecidos la mediana de seguimiento fue de 30 meses (0 – 84) y entre los que seguían vivos esta mediana era de 76 (1 – 134).

##### 4.4.1. SUPERVIVENCIA

Se han calculado los datos de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, tanto para SLE como para SG.

##### 4.4.1.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

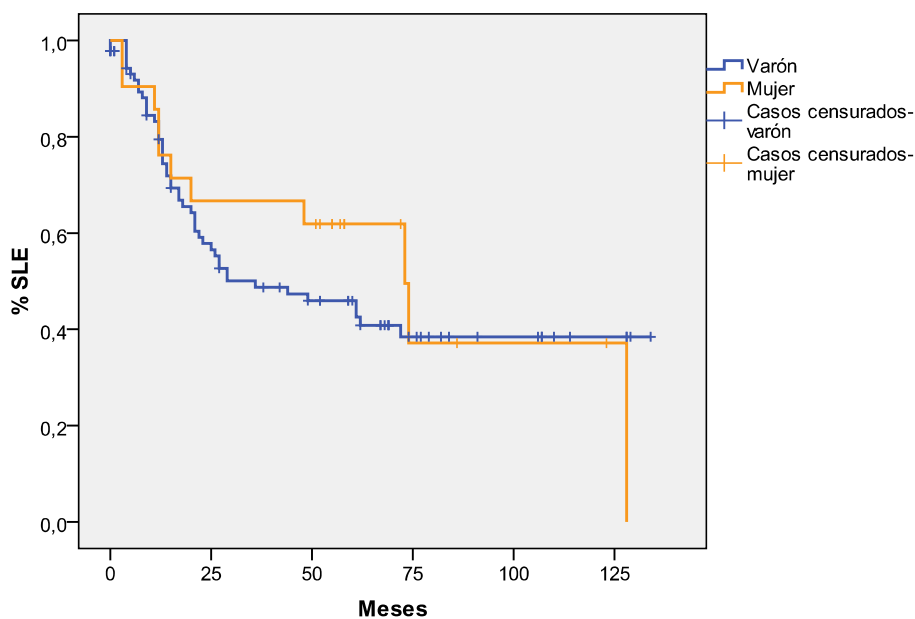
La mediana de la SLE del total de los pacientes incluidos en el estudio fue de 49 meses (IC 95%, 17 – 81). A continuación se describe la SLE en función de las distintas variables pronósticas. La curva de la SLE se representa en la Figura 18



No hubo diferencias significativas al calcular la SLE por grupos de edad ( $p=0,68$ ): para el grupo de edad menor de 55 años la SLE fue de 73 meses (IC 95%, 34 – 112), entre 55 y 70 años 27 meses (IC 95%, 11 – 43) y para el grupo de edad mayor de 70 años 49 meses (IC 95%, 7 – 91).

Al analizarla por el sexo del paciente se encontraron diferencias pero a pesar de ser llamativas no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,59$ ): en los varones la SLE fue de 36 meses (IC 95%, 6 – 66) y para las mujeres fue de 73 meses (IC 95%, 44 – 102) (Figura 19).

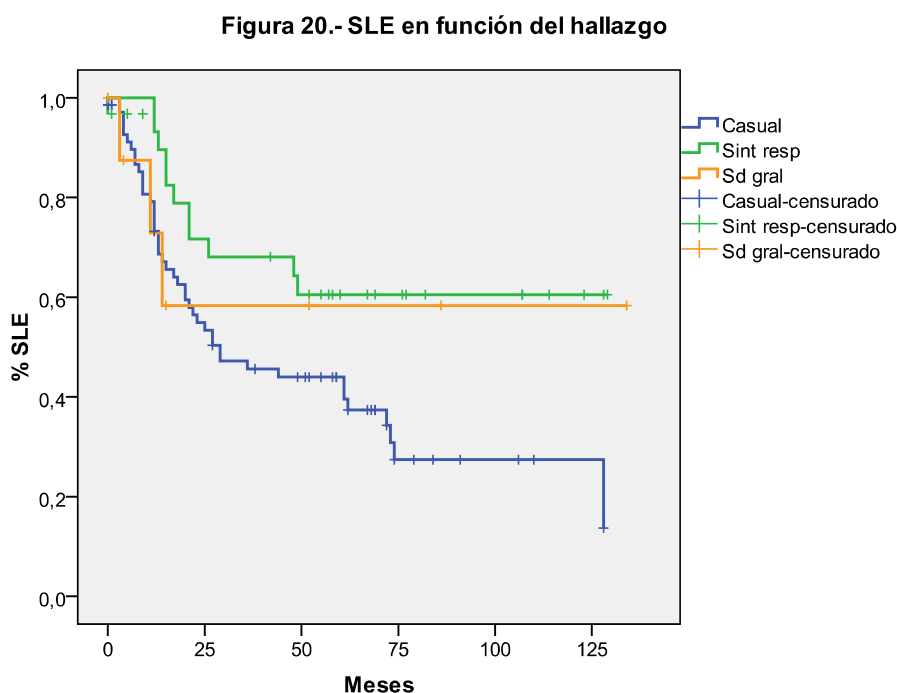
Figura 19.- SLE en función del sexo del paciente



La SLE en los no fumadores fue de 62 meses (IC 95%, 20 – 104), en los fumadores de 72 meses (IC 95%, 25 – 119) y en los exfumadores 26 meses (IC 95%, 15 – 37). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,53$ ).



En los pacientes en los que el diagnóstico fue un hallazgo casual la SLE fue de 29 meses (IC 95%, 8 – 50) pero esta mediana era mayor y no se había alcanzado en los que debutaron con síntomas respiratorios o con síndrome general; estas diferencias tenían significación estadística ( $p=0,05$ ) (Figura 20).



En cambio no se hallaron diferencias al analizarla de acuerdo con el PS basal ( $p=0,72$ ): fue de 44 meses en los pacientes que tenían un PS 0 (IC 95%, 4 – 84), de 61 meses en los que tenían un PS 1 (IC 95%, 8 – 114) y de 26 meses en los que tenían un PS 2 (IC 95%, 0 – 76).

En el grupo en el que no se realizó PET al diagnóstico la mediana de la SLE fue de 44 meses (IC 95%, 0 – 93) y en el que sí que se realizó fue de 49 meses (IC 95%, 7 – 91). Estas diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico ( $p=0,81$ ).

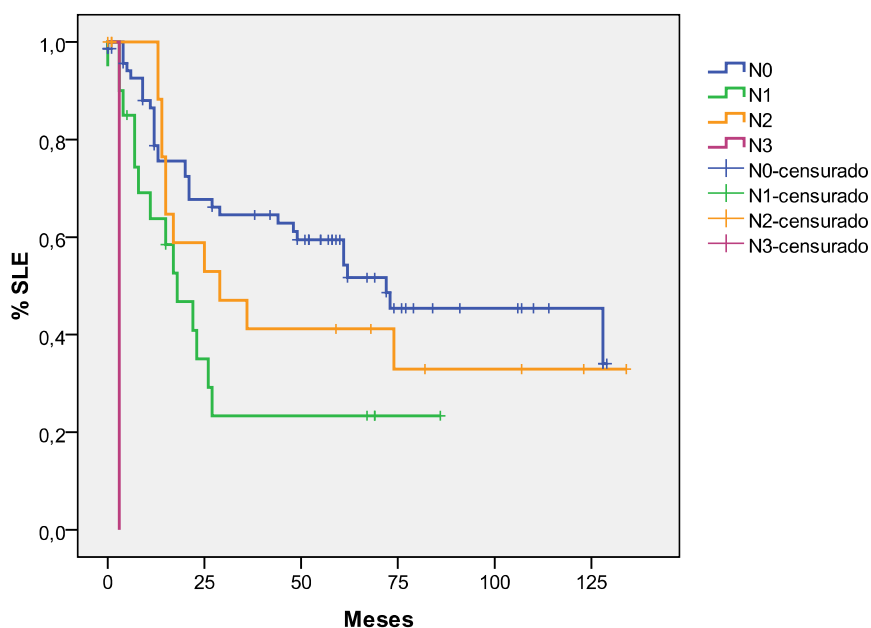
La SLE en función de los subtipos histológicos fue: en el subtipo Acinar 22 meses (IC 95%, 7 – 36), en el Papilar 62 meses (IC 95%, 4 – 120), en el BAC-Lepídico 61 meses (IC 95%, 42 – 80), en el Sólido con mucina no se había alcanzado, en el grupo NE 27 meses (IC 95%, 18 – 36) y en el grupo Otros (grupo que incluyó el subtipo de Células Claras) 36 meses (IC 95%, 0 – 126). Estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,56$ ).

Tampoco hubo diferencias al analizar la SLE en cuanto a la expresión de TTF1 ( $p=0,81$ ): en los pacientes que no expresaron TTF1 la mediana de la SLE fue de 49 meses (IC no calculado), en los que sí lo expresaron fue de 61 meses (IC 95%, 19 – 103) y en los que no se realizó fue de 36 meses (IC 95%, 0 – 114).

El tipo de cirugía influyó en la SLE aunque no alcanzó significación estadística ( $p=0,31$ ). En el grupo en que se llevó a cabo una lobectomía la SLE fue de 61 meses (IC 95%, 20 – 102), en el que se realizó neumonectomía fue de 17 meses (IC 95%, 12 – 22) y en el de resección en cuña fue de 20 meses (IC 95%, 0 – 63). La realización de linfanectomía tampoco aportó diferencias significativas ( $p=0,91$ ) siendo la SLE de 20 meses (IC no calculado) en el grupo en el que no se realizó linfanectomía y 49 meses (IC 95%, 17 – 81) en el que sí que se realizó.

La afectación ganglionar patológica sí que influyó en la SLE ( $p<0,05$ ) con una mediana de 72 meses en el grupo N0 (IC 95%, 29 – 115), de 18 meses en el grupo N1 (IC 95%, 9 – 27), de 29 meses en el grupo N2 (IC 95%, 3 – 54) y de 3 meses en el grupo N3 (IC no calculado) (Figura 21).

Figura 21.- SLE en función de la N patológica



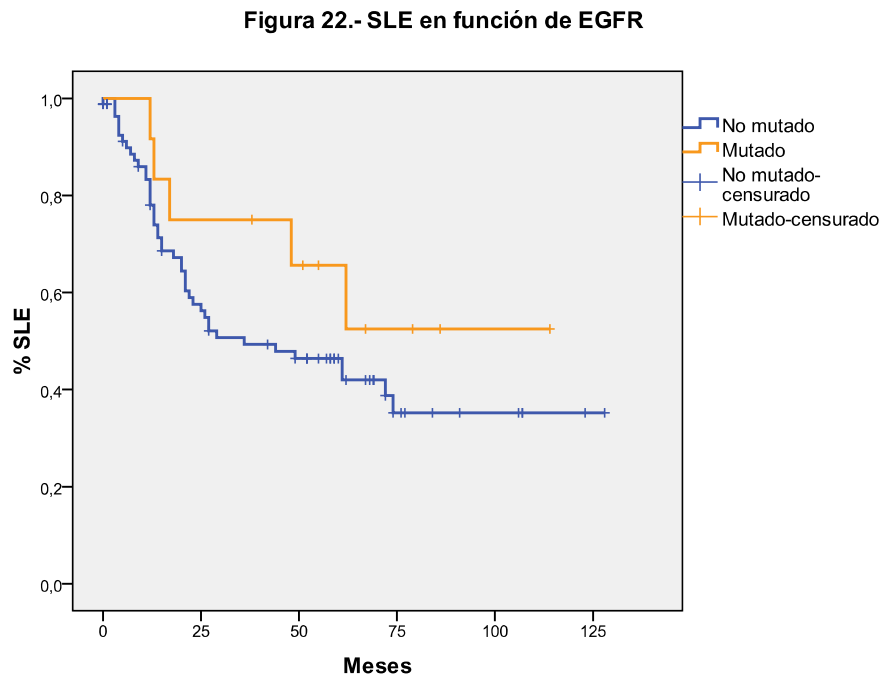
La mediana de la SLE calculada en función del estadio patológico fue de 128 meses en el estadio IA (IC no calculado), 49 meses en el IB (IC 95%, 5 – 93), 15 meses en el estadio IIA (IC 95%, 8 – 22), 23 meses en el IIB (IC 95%, 6 – 39), 36 meses en el estadio IIIA (IC 95%, 0 – 87) y 15 meses en el IIIB (0 – 34). Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0,023$ ). El único paciente con un estadio IV en el momento del diagnóstico seguía vivo y sin haber recaído en el momento de finalizar el estudio.

No hubo diferencias por el hecho de haber recibido QT adyuvante o no ( $p=0,77$ ) siendo la SLE de 61 meses en el grupo que no recibió adyuvancia (IC 95%, 35 – 87) y 27 meses en el que sí (IC 95%, 9 – 45).

Se analizó la SLE, excluyendo los casos no válidos, en función de cada uno de los marcadores moleculares y se encontraron diferencias en algunos de ellos, si bien no fueron significativas desde el punto de vista estadístico.

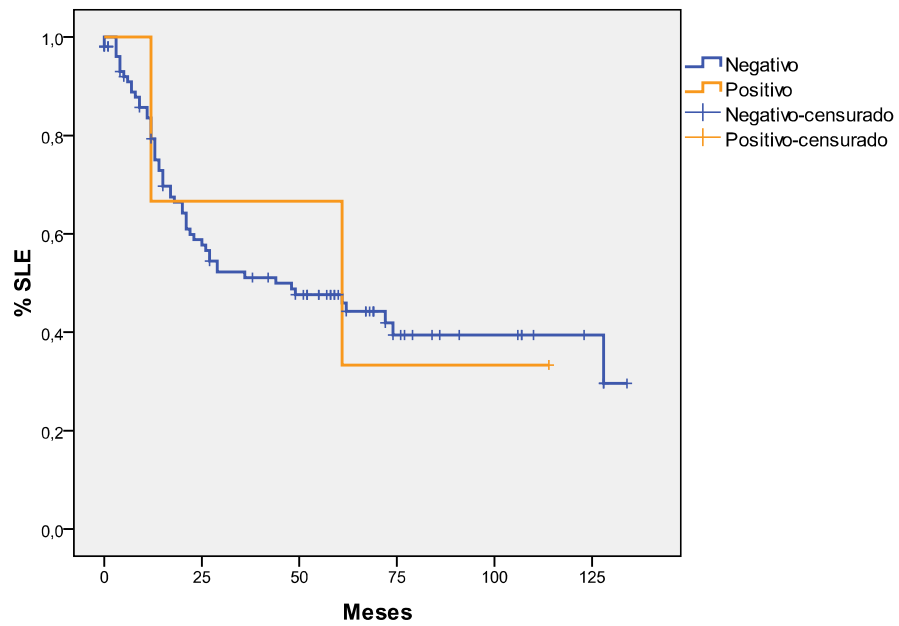
## Resultados

Los pacientes sin mutación EGFR presentaron una mediana de SLE de 36 meses (IC 95%, 7 – 65) mientras que ésta no se había alcanzado todavía en los pacientes con mutación ( $p=0,23$ ) (Figura 22).



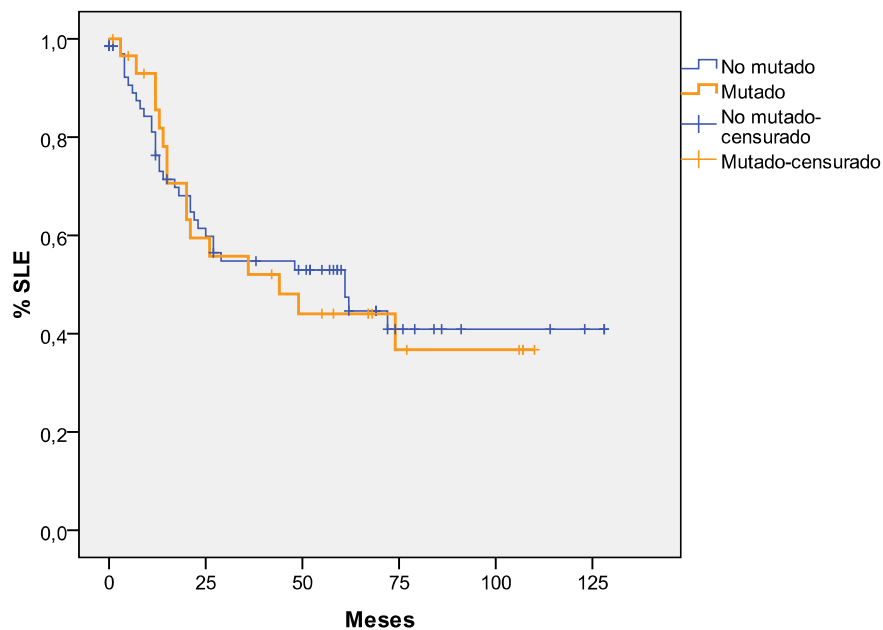
Los pacientes ALK negativos tuvieron una SLE de 44 meses (IC 95%, 14 – 74) y en los ALK positivos fue mejor, de 61 meses (IC 95%, 0 – 139), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,97$ ) (Figura 23).

Figura 23.- SLE en función de ALK



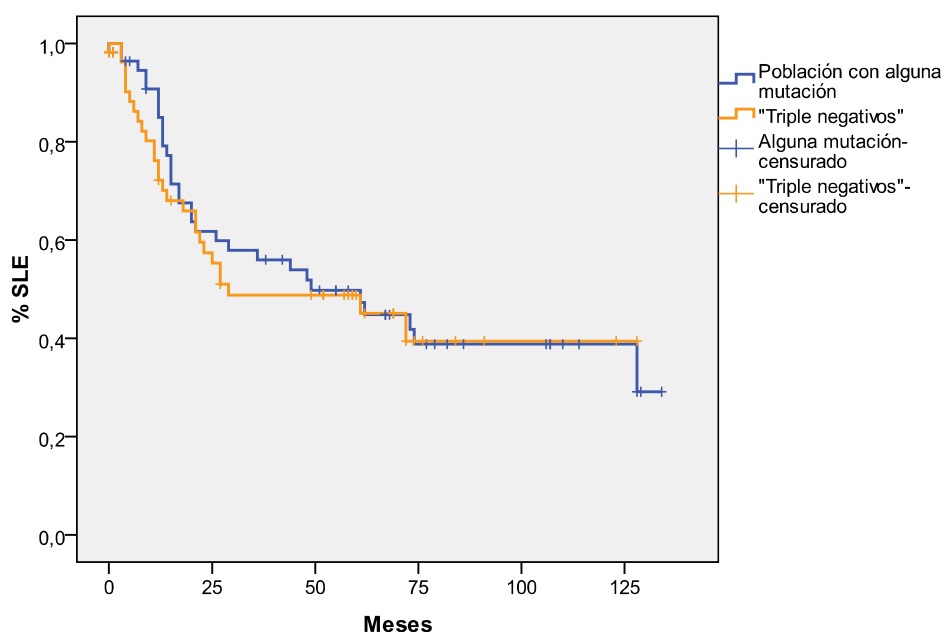
Aquellos pacientes con tumores nativos para la mutación K-RAS alcanzaron una mediana de SLE de 61 meses (IC 95%, 21 – 101) frente a los 44 meses en los portadores de la mutación (IC 95%, 7 – 81), pero de nuevo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,88$ ) (Figura 24).

Figura 24.- SLE en función de K-RAS



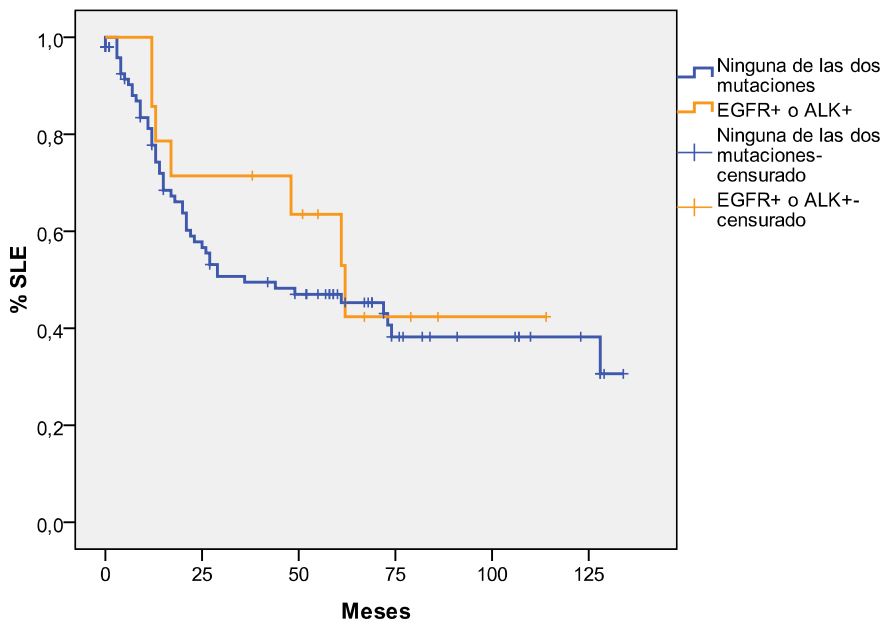
Los pacientes “triple negativos” tuvieron una mediana de SLE de 29 meses (IC 95%, 0 – 71) a diferencia de aquellos que presentaron alguna de las 3 mutaciones somáticas cuya mediana de SLE fue mejor, de 49 meses (IC 95%, 17 – 81); estas diferencias tampoco fueron significativas estadísticamente ( $p=0,73$ ) (Figura 25).

**Figura 25.- SLE en función de presentar o no alguna mutación somática**



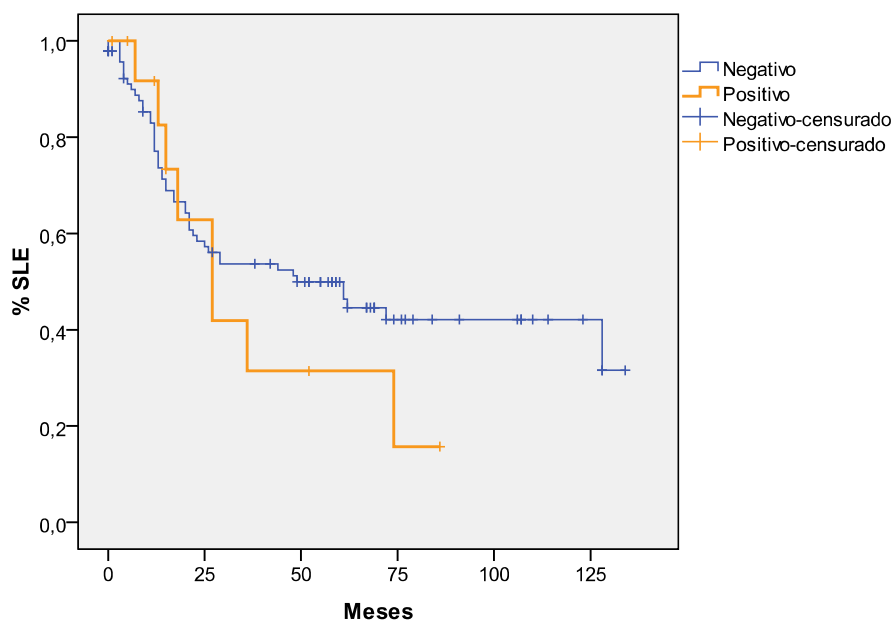
De igual modo, al analizar conjuntamente los pacientes portadores de mutación EGFR o reordenamiento de ALK, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,47$ ): la mediana de SLE fue de 62 meses (IC 95%, 43 – 81) en los que tenían alguna de estas alteraciones y, de 36 meses (IC 95%, 0 – 75) en los que no presentaban ninguna de las dos (Figura 26).

Figura 26.- SLE en función de presentar o no mutación EGFR o reordenamiento de ALK



En cuanto a la expresión de PD-L1, la SLE fue mayor en el grupo que no expresaba PD-L1 con una mediana de 49 meses (IC 95%, 16 – 82) frente a los que lo expresaban, con una mediana de 27 meses (IC 95%, 14 – 40); estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ( $p=0,45$ ) (Figura 27).

Figura 27.- SLE en función de PD-L1



También se analizaron las diferencias en los pacientes con mutación EGFR según el tipo de mutación; para los pacientes con Del-19 la mediana de la SLE no se alcanzó, para los pacientes con mutación del exón 21 la SLE fue de 48 meses (IC 95% no calculados) y para aquellos en los que no se conocía el tipo de mutación la mediana fue de 17 meses (IC 95% no calculado); estas diferencias no fueron significativas ( $p=0,83$ ).

Se hizo lo mismo en los pacientes con mutación de K-RAS según las distintas mutaciones: la mediana de la SLE para la mutación G12C fue de 36 meses (IC 95% no calculado), para la mutación G12D fue de 44 meses (IC 95%, 0 – 118), para la mutación G12S fue de 20 meses (IC 95% no calculado), para la mutación G12V fue de 49 meses (IC 95% no calculado) y para la Q61H fue de 21 meses (IC 95% no calculados); estas diferencias tampoco fueron significativas ( $p=0,82$ ).

Se analizó la mediana de la SLE en función de si la recaída era local o a distancia. En el subgrupo de recaída local fue de 27 meses (IC 95%, 20 – 33), en el de recaída a distancia 14 meses (IC 95%, 12 – 16) y en el de recaída tanto local como a distancia fue de 12 meses (IC 95%, 5 – 19). Estas diferencias no tenían significación estadística ( $p=0,28$ ).

Tampoco se vieron diferencias al analizarla en función de si la recaída fue única o no ( $p=0,32$ ). En el grupo de recaída múltiple la SLE fue de 13 meses (IC 95%, 11 – 15) y en el que fue única 21 meses (IC 95%, 14 – 28).

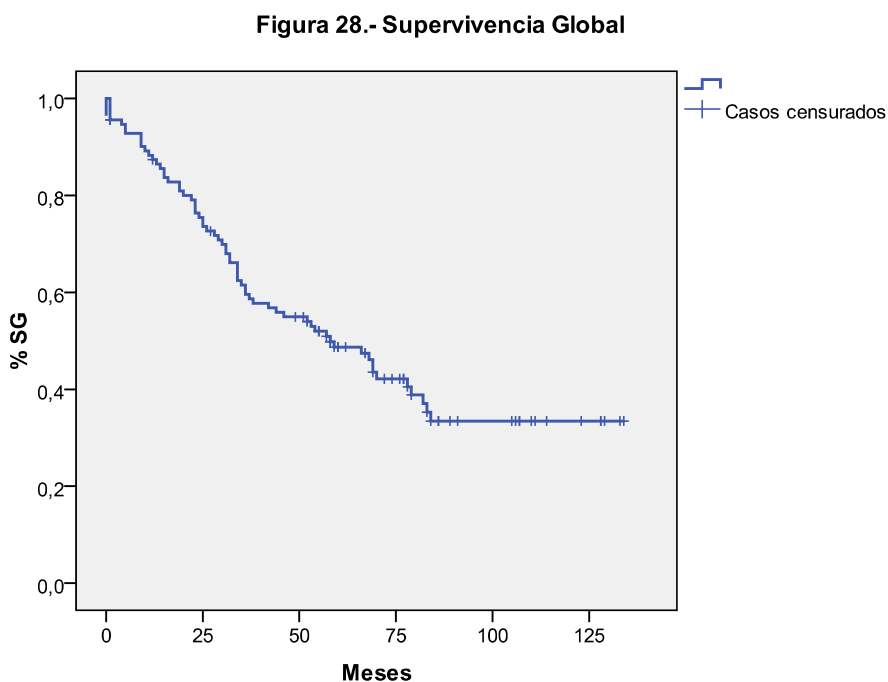
En cuanto a la causa de fallecimiento sí que hubo diferencias ( $p<0,05$ ): para los que fallecieron a causa del tumor la SLE fue de 14 meses (11 – 16) y para los que fallecieron por otras causas no se pudo calcular (sólo hubo 1 caso).



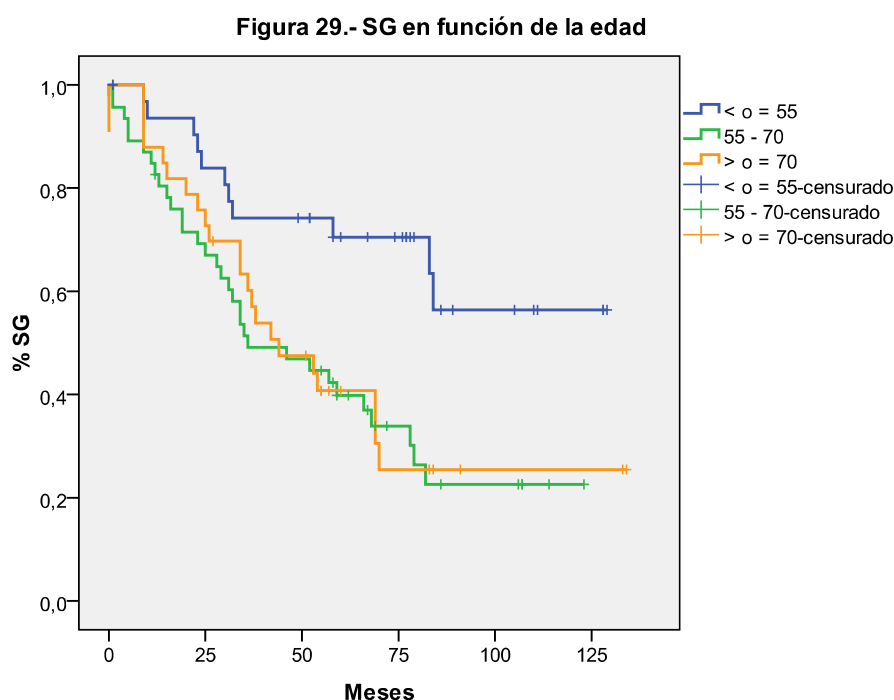
Como resumen podemos decir que presentaron una mejor SLE los pacientes que debutaron con síntomas respiratorios o síndrome general, los casos sin afectación ganglionar, los que tenían un estadio patológico IA y los que fallecieron por otras causas que no fuera el tumor. Llama la atención la SLE elevada de los pacientes con un estadio IA (128 meses) en comparación con el resto.

#### 4.4.1.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL

La mediana de la supervivencia global para el conjunto de la serie fue de 58 meses (IC 95%, 39 – 77). Al igual que la SLE, se ha calculado la mediana de la SG en función de diferentes variables pronósticas. La curva de la SG se representa en la Figura 28.



Cuando se analiza por grupos de edad, existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$ ): para el grupo de edad menor o igual a 55 años esta mediana no se alcanzó, para el grupo entre 56 y 69 años la mediana fue de 36 meses (IC 95%, 14 – 58) y para el grupo de edad igual o superior a 70 años llegó a los 44 meses (IC 95%, 23 – 65) (Figura 29).

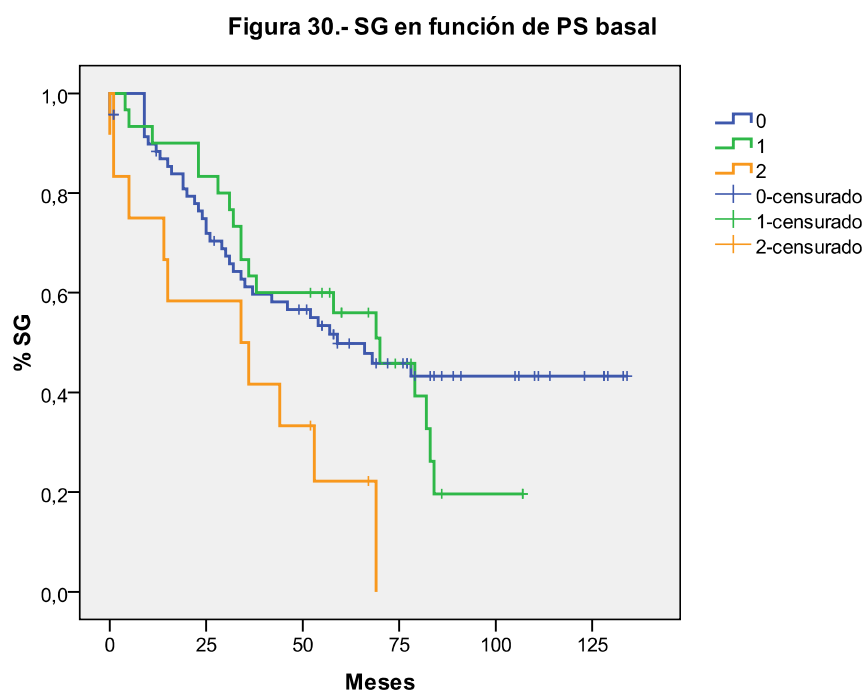


De acuerdo con el sexo del paciente, la mediana de la SG fue mayor en mujeres que en hombres, 83 y 54 meses respectivamente (IC 95%, en varones 47 – 118 y en mujeres 27 – 81) lo que es notable si bien no alcanzó la significación estadística ( $p=0,24$ ).

Al analizar la SG según el hábito tabáquico, la mediana no fue alcanzada en el grupo de los no fumadores, fue de 58 meses en el grupo de los fumadores (IC 95%, 42 – 74) y de 42 meses en el de exfumadores (IC 95%, 27 – 57). Estas diferencias tampoco fueron significativas ( $p=0,14$ ).

Asimismo, la SG fue mayor en aquellos que debutaron con síntomas respiratorios (79 meses; IC 95%, 56 – 102), seguido de los que presentaron síndrome general (58 meses; IC 95%, 0 – 163) y aquellos en los que el hallazgo fue casual tuvieron la peor supervivencia (52 meses; IC 95%, 30 – 74), aunque tampoco llegó a alcanzar significación estadística ( $p=0,49$ ).

Sin embargo, al analizar las diferencias en función del PS basal sí que fueron significativas ( $p=0,044$ ): la mediana de la SG para los pacientes con un PS 0 fue 59 meses (IC 95%, 30 – 80), 45 meses para los que tenían un PS 1 (IC 95%, 45 – 94) y 34 meses para los que tenían un PS 2 (IC 95%, 0 – 70) (Figura 30).



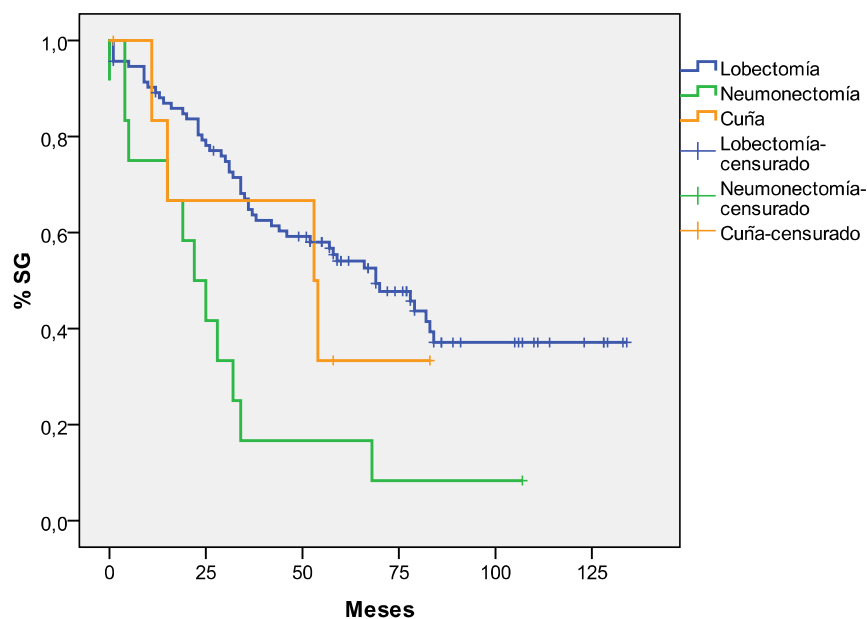
La realización de PET en la estadificación estaba relacionada con una mayor SG (66 meses; IC 95%, 51 – 80) frente a los que no se les había realizado (46 meses; IC 95%, 7 – 85), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,69$ ).

Cuando se analizaron las diferencias entre los subtipos de Adenocarcinoma tampoco se encontró significación estadística ( $p=0,67$ ). Ordenados de mayor a menor supervivencia aparecen: el subtipo Sólido con mucina (mediana de SG no alcanzada); el grupo con varias histologías que incluía el subtipo de Células Claras, 84 meses (IC 95%, 0 – 178); la variante BAC-Lepídico, 78 meses (IC 95%, 56 – 100); el AC Papilar, 69 meses (IC 95%, 33 – 105); el AC Acinar, 44 meses (IC 95%, 8 – 80); por último, el subtipo Indiferenciado o No Especificado, 38 meses (IC 95%, 10 – 66).

Analizando la SG en función de la expresión de TTF1, la mediana para los que lo expresaron fue de 68 meses (IC 95%, 41 – 95), para aquellos en los que no se realizó fue de 54 meses (IC 95%, 23 – 85) y no se alcanzó en el grupo que no lo expresaba. Estas diferencias no eran estadísticamente significativas ( $p=0,59$ ).

La lobectomía se asoció con una mejor SG alcanzando una mediana de 69 meses (IC 95%, 50 – 88). En los pacientes con una resección en cuña la SG fue de 53 meses (IC 95%, 6 – 100) y en los que se practicó una neumonectomía la mediana fue de 22 meses (IC 95%, 12 – 32). Esta diferencia alcanzó significación estadística ( $p=0,002$ ) (Figura 31).

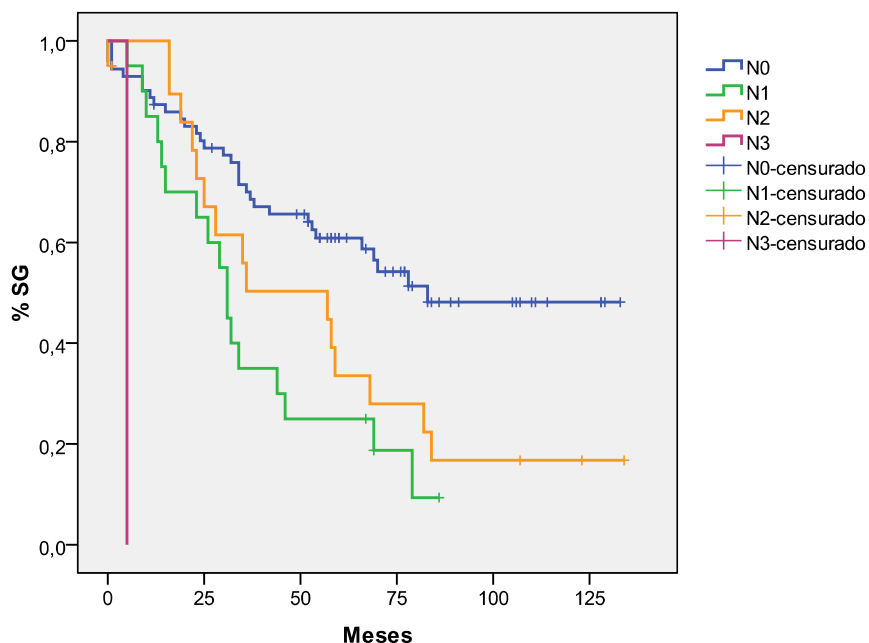
Gráfica 31.- SG en función del tipo de cirugía



Los pacientes que presentaron alguna complicación quirúrgica tuvieron una peor supervivencia que los que no la tuvieron. Las medianas de la SG fueron respectivamente de 46 meses (IC 95%, 24 – 68) y 69 meses (IC 95%, 48 – 90) aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,27$ ).

En cuanto a la afectación ganglionar, la SG en el grupo N0 fue de 83 meses (IC no calculado), de 31 meses en el grupo N1 (IC 95%, 27 – 35), de 57 meses en el grupo N2 (IC 95%, 12 – 102) y de 5 meses en el único paciente N3. Estas diferencias fueron significativas ( $p<0,05$ ) (Figura 32).

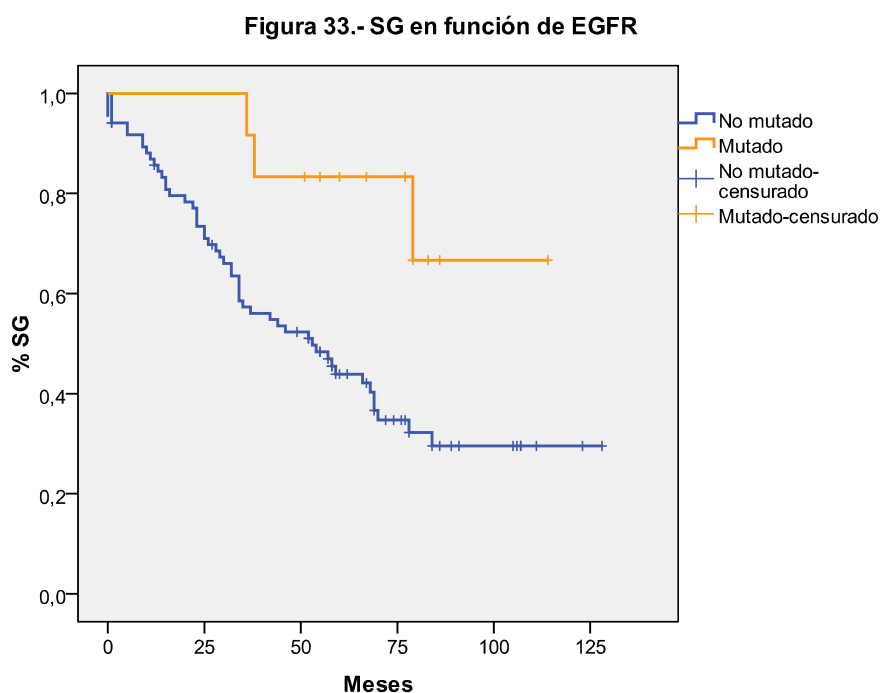
Figura 32.- SG en función de la N patológica



Las medianas de la SG en función de los distintos estadios patológicos fueron: 83 meses en el estadio IA (IC no calculado), 70 meses en el estadio IB (IC no calculado), 29 meses en el estadio IIA (IC 95%, 22 – 36), 46 meses en el IIB (IC 95%, 0 – 106), 36 meses en el estadio IIIA (IC 95%, 0 – 73) y 19 meses en el IIIB (IC 95%, 0 – 41) y estas diferencias son significativas ( $p < 0,001$ ). Recordar que el único paciente con un estadio IV al inicio seguía vivo en el momento de finalizar el estudio.

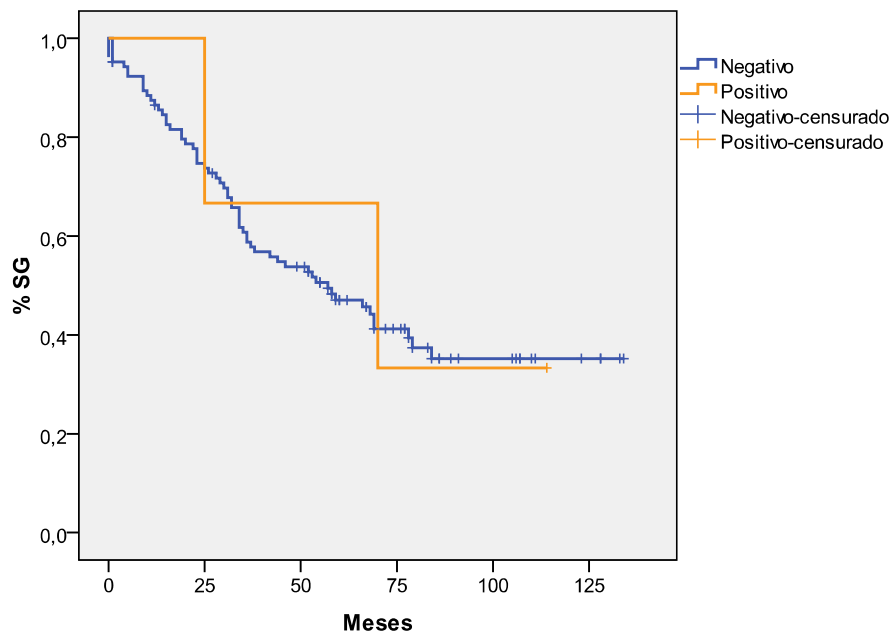
No hubo diferencias en la SG por el hecho de haber recibido o no QT adyuvante ( $p = 0,22$ ). La mediana de la SG en el grupo de pacientes que no recibieron QT fue 69 meses (IC 95%, 49 – 89) y en el grupo de los que sí la recibieron 57 meses (IC 95%, 24 – 90).

Los pacientes sin mutación EGFR presentaron una mediana de SG de 53 meses (IC 95%, 33 – 73) mientras que en los mutados para EGFR esta mediana no se alcanzó; estas diferencias, analizadas sin tener en cuenta a los no válidos, fueron estadísticamente significativas ( $p=0,02$ ) (Figura 33).



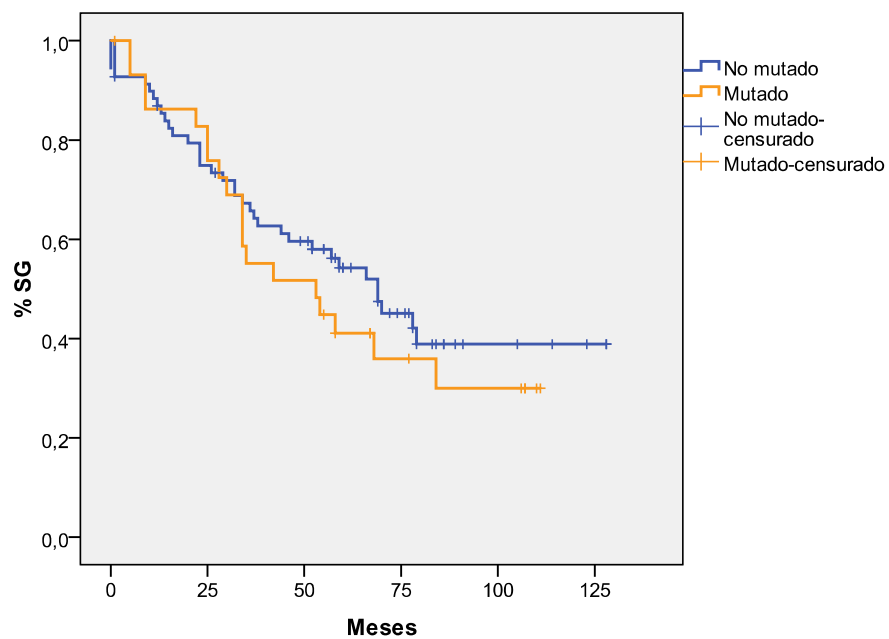
No hubo diferencias ( $p=0,88$ ) entre los pacientes sin reordenamiento de ALK, que tuvieron una SG de 57 meses (IC 95%, 35 – 79), y los pacientes ALK positivos, con una SG de 70 meses (IC 95%, 0 – 142) (Figura 34).

Figura 34.- SG en función de ALK



Tampoco hubo diferencias ( $p=0,42$ ) según el estado mutacional de K-RAS: los pacientes nativos para esta mutación tuvieron una SG de 69 meses (IC 95%, 50 – 88) y los pacientes mutados tuvieron una SG de 53 (IC 95%, 20 – 86) (Figura 35).

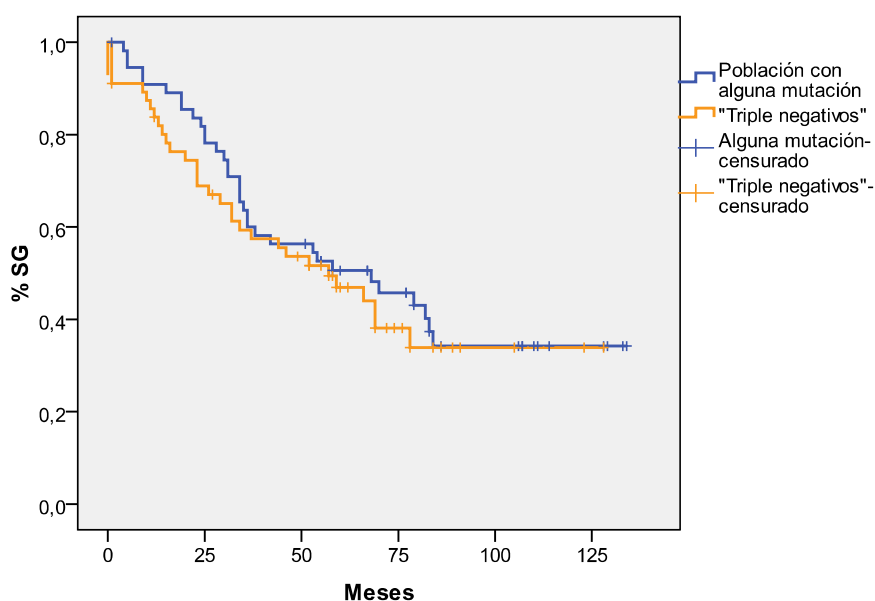
Figura 35.- SG en función de K-RAS





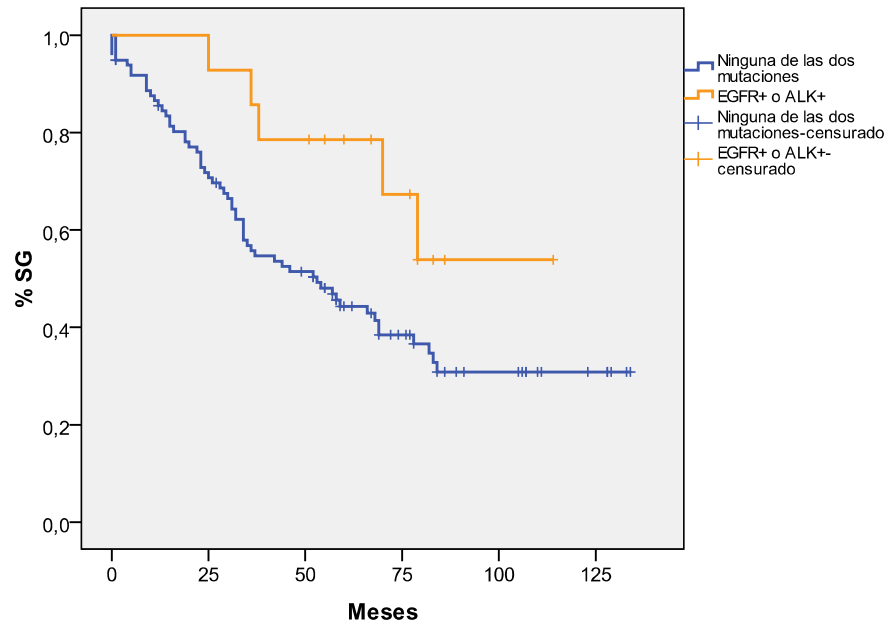
Los casos “triple negativos” presentaron una SG de 57 meses (IC 95%, 31 – 83) y aquellos con alguna mutación somática presentaron una SG mayor, de 68 meses (IC 95%, 30 – 106); estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,53$ ) (Figura 36).

**Figura 36.- SG en función de presentar o no alguna mutación somática**



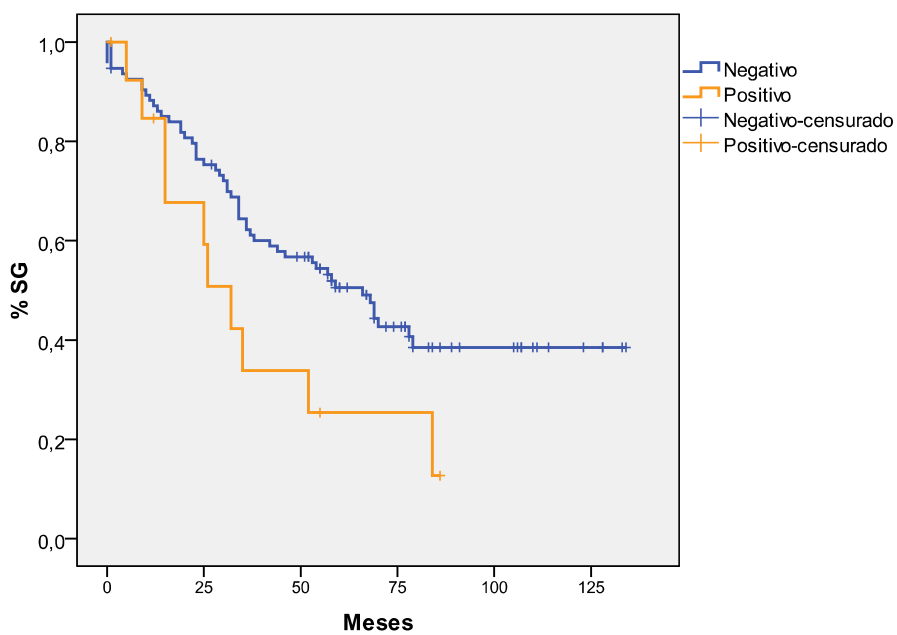
Sin embargo sí que hubo diferencias ( $p=0,05$ ) entre aquellos portadores de mutación EGFR o reordenamiento de ALK, con una mediana de SG no alcanzada, frente a 53 meses (IC 95%, 33 – 73) en los pacientes nativos para las dos mutaciones (Figura 37).

**Figura 37.- SG en función de presentar o no mutación EGFR o reordenamiento ALK**



Los pacientes sin expresión de PD-L1 alcanzaron una mediana de SG de 66 meses (IC 95%, 51 – 81) mientras que los que expresaban PD-L1 tuvieron una SG de 32 meses (IC 95%, 20 – 44); estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,05$ ) (Figura 38).

**Figura 38.- SG en función de PD-L1**



Del mismo modo que se hizo con la SLE, se ha analizado la SG en los pacientes con mutación EGFR según las distintas mutaciones sin encontrarse diferencias significativas ( $p=0,71$ ); la mediana de la SG para aquellos pacientes en los que no se conocía el tipo de mutación fue de 79 meses (IC 95% no calculados); esta mediana no se alcanzó para ninguna de las 2 mutaciones registradas.

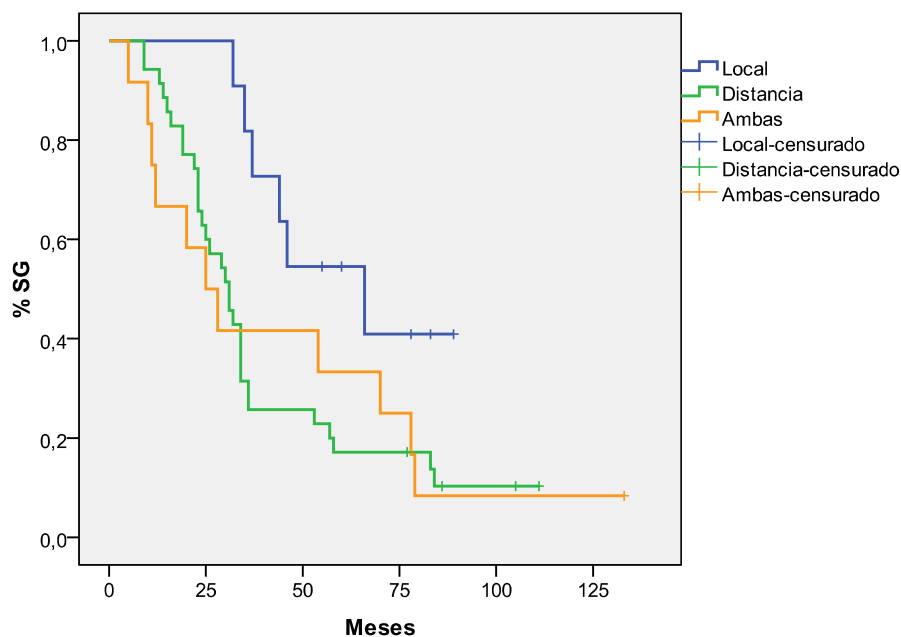
En cuanto a las mutaciones de K-RAS, las diferencias tampoco fueron significativas ( $p=0,75$ ); para los pacientes con la mutación G12C la mediana de la SG fue de 35 meses (IC 95%, 21 – 49), para la mutación G12D fue de 84 meses (IC 95%, 31 – 137), para la mutación G12S fue de 30 meses (IC 95% no calculados), para la mutación G12V fue de 53 meses (IC 95%, 4 – 102) y para la mutación Q61H fue de 34 meses (IC 95% no calculados).

La mediana de la SG en los casos que presentaron recaída fue de 34 meses (IC 95%, 30 – 38), mientras que en los que no recayeron esta mediana no se había alcanzado y esta diferencia era estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ).

Considerando únicamente los 58 pacientes que recayeron, la mediana de la supervivencia tras esta recaída fue de sólo 11 meses (IC 95%, 1 – 85).

Analizando si la recaída fue local o a distancia, la mediana de SG fue de 66 meses en los casos con recaída local (IC 95%, 35 – 97), 31 meses en los que recayeron a distancia (IC 95%, 24 – 38) y 25 meses cuando la recaída se produjo tanto local como a distancia (IC 95%, 11 – 39). Estas diferencias rozan la significación estadística ( $p=0,057$ ) (Figura 39).

Figura 39.- SG en función de recaída local o a distancia



En aquellos casos en que la recaída fue única, bien local o a distancia, la mediana de la SG fue de 37 meses (IC 95%, 20 – 54) frente a 28 meses en los que la recaída fue múltiple (IC 95%, 21 – 35). Estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,07$ ).

No hubo diferencias ( $p=0,18$ ) en la SG cuando se analizó en función de la causa de muerte, pero fue menor (30 meses, IC 95%, 24 – 36) si la causa fue el tumor que si se produjo por otras causas (52 meses, IC 95%, 29 – 75).

Para finalizar, podemos decir que los subgrupos que asociaron una mejor SG fueron: los pacientes con una edad igual o inferior a 50 años, los que tenían un PS 0 al diagnóstico, aquellos en los que se realizó una lobectomía, la ausencia de afectación ganglionar, los estadios IA y IB, los portadores de mutación EGFR, los que tenían mutación EGFR o reordenamiento de ALK, los que no expresaban

PD-L1, los pacientes que no habían recaído en el momento de finalizar el estudio y los que presentaron una recaída sólo local.

#### 4.4.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se ha calculado, mediante una regresión de Cox, la HR para los principales factores pronóstico tanto para la SLE como para la SG.

##### 4.4.2.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

En el análisis univariante asociaron una mejor SLE aquellos pacientes que debutaron con síntomas respiratorios (HR 0,45;  $p=0,02$ ); por el contrario, presentaron una peor SLE los pacientes con una T patológica igual a T2b (HR 3,01;  $p=0,03$ ), los pacientes con afectación ganglionar, en especial los N1 (HR 2,35;  $p<0,05$ ) y N3 (HR 46,21;  $p<0,05$ ), y aquellos con un estadio patológico II (HR 1,88;  $p=0,04$ ). Estos valores se recogen en la Tabla 31.

Tabla 31.- ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA SLE

VARIABLE	NIVEL	HR (IC 95%)	P
<b>Sexo</b>	Varón vs Mujer	1,19 (0,62 – 2,31)	0,59
<b>Tabaco</b>	Fumador vs No fumador	0,73 (0,31 – 1,69)	0,46
<b>Pérdida de peso</b>	Pérdida vs No pérdida	1,04 (0,37 – 2,87)	0,94
<b>Hallazgo</b>	Sint respiratorios vs Casual	0,45 (0,23 – 0,88)	<b>0,02</b>
	Sind general vs Casual	0,64 (0,19 – 2,06)	0,45
<b>PS</b>	1 vs 0	0,92 (0,51 – 1,67)	0,79
	2 vs 0	1,35 (0,57 – 3,22)	0,49
<b>Tipo de cirugía</b>	Neumonectomía vs Lobectomía	1,55 (0,66 – 3,65)	0,31
	Cuña vs Lobectomía	1,77 (0,71 – 4,48)	0,22
<b>TTF1</b>	No expresado vs Expresado	0,91 (0,31 – 2,64)	0,87
<b>Subtipo AP</b>	Papilar vs Acinar	0,59 (0,13 – 2,82)	0,52
	BAC vs Acinar	0,75 (0,27 – 2,06)	0,57
	Sólido vs Acinar	0,39 (0,12 – 1,31)	0,13
	NE vs Acinar	0,99 (0,45 – 2,14)	0,97
	Otros vs Acinar	0,91 (0,29 – 2,79)	0,87
<b>PET</b>	No vs Sí	1,07 (0,61 – 1,86)	0,82
<b>Tpatológica</b>	T1b vs T1a	1,19 (0,43 – 3,14)	0,72
	T2a vs T1a	1,75 (0,69 – 4,41)	0,24
	T2b vs T1a	3,01 (1,12 – 8,08)	<b>0,03</b>
	T3 vs T1a	1,42 (0,48 – 4,25)	0,52
	T4 vs T1a	1,63 (0,33 – 8,17)	0,55
<b>Npatológica</b>	N1 vs N0	2,35 (1,24 – 4,44)	<b>&lt;0,05</b>
	N2 vs N0	1,32 (0,66 – 2,62)	0,43
	N3 vs N0	46,21 (4,73 – 451,52)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Estadio patológico</b>	II vs I	1,88 (1,04 – 3,42)	<b>0,04</b>
	III vs I	1,32 (0,68 – 2,57)	0,41
	IV vs I	NC	0,98
<b>EGFR</b>	WT vs Mutado	1,73 (0,69 – 4,37)	0,24
<b>Mutación EGFR</b>	NE vs 21	0,84 (0,07 – 9,45)	0,89
	19 vs 21	0,56 (0,07 – 4,01)	0,56
<b>ALK</b>	Positivo vs Negativo	1,03 (0,25 – 4,24)	0,97
<b>K-RAS</b>	No mutado vs Mutado	0,95 (0,52 – 1,73)	0,88
<b>PD-L1</b>	No expresado vs Expresado	0,75 (0,35 – 1,59)	0,46
<b>QT adyuvante</b>	No vs Sí	0,92 (0,54 – 1,58)	0,77
<b>RT adyuvante</b>	No vs Sí	1,12 (0,56 – 2,22)	0,75

Para cada variable, el valor de referencia es el que aparece en segundo lugar  
NC=No Calculado

#### 4.4.2.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL

En el análisis univariante los subgrupos que asociaron una peor SG fueron: los pacientes con un PS 2 (HR 2,39;  $p=0,01$ ), aquellos en los que se llevó a cabo una neumonectomía (HR 3,13;  $p<0,05$ ), los casos T2b (HR 2,45;  $p=0,05$ ) y T4 (HR 4,74;  $p<0,05$ ), los pacientes con afectación ganglionar (N1: HR 2,77,  $p<0,05$ ; N2: HR 1,98,  $p=0,03$ ; N3: HR 23,03,  $p<0,05$ ), los estadios patológicos II (HR 2,19,  $p=0,01$ ) y III (HR 2,45,  $p<0,05$ ), aquellos casos sin mutación de EGFR (HR 3,71,  $p=0,03$ ), los pacientes que recayeron a distancia (HR 2,71,  $p=0,03$ ) o tanto local como a distancia (HR 2,74,  $p=0,05$ ) y los que tuvieron una recaída múltiple (HR 2,23,  $p=0,02$ ). Cabe destacar que los pacientes fumadores presentaron una mejor SG (HR 0,32,  $p=0,06$ ) del mismo modo que los pacientes sin expresión de PD-L1 (HR 0,51,  $p=0,06$ ), aunque en ambos casos se rozó la significación estadística sin alcanzarla. Estos datos se resumen en la Tabla 32.

Tabla 32.- ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA SG

VARIABLE	NIVEL	HR (IC 95%)	P
<b>Sexo</b>	Varón vs Mujer	1,49 (0,76 – 2,92)	0,25
<b>Tabaco</b>	Fumador vs No fumador	0,32 (0,11 – 1,03)	0,06
<b>Pérdida de peso</b>	Pérdida vs No pérdida	1,27 (0,55 – 2,95)	0,57
<b>Hallazgo</b>	Sint respiratorios vs Casual	0,71 (0,41 – 1,26)	0,24
	Sind general vs Casual	0,97 (0,38 – 2,44)	0,94
<b>PS</b>	1 vs 0	1,12 (0,64 – 1,95)	0,69
	2 vs 0	2,39 (1,17 – 4,87)	0,01
<b>Tipo de cirugía</b>	Neumonectomía vs Lobectomía	3,13 (1,61 – 6,06)	<0,05
	Cuña vs Lobectomía	1,39 (0,51 – 3,85)	0,53
<b>TTF1</b>	No expresado vs Expresado	0,62 (0,19 – 2,07)	0,44
<b>Subtipo AP</b>	Papilar vs Acinar	0,77 (0,21 – 2,81)	0,69
	BAC vs Acinar	0,63 (0,24 – 1,66)	0,35
	Sólido vs Acinar	0,58 (0,21 – 1,59)	0,29
	NE vs Acinar	0,92 (0,46 – 1,88)	0,83
	Otros vs Acinar	0,52 (0,16 – 1,68)	0,28
<b>PET</b>	No vs Sí	0,89 (0,52 – 1,53)	0,69
<b>Tpatológica</b>	T1b vs T1a	1,05 (0,42 – 2,61)	0,91
	T2a vs T1a	1,23 (0,51 – 2,95)	0,64
	T2b vs T1a	2,48 (1,01 – 6,16)	0,05
	T3 vs T1a	1,25 (0,44 – 3,56)	0,68
	T4 vs T1a	4,74 (1,48 – 15,21)	<0,05
<b>Npatológica</b>	N1 vs N0	2,77 (1,53 – 5,02)	<0,05
	N2 vs N0	1,98 (1,07 – 3,66)	0,03
	N3 vs N0	23,03 (2,78 – 190,87)	<0,05
<b>Estadio patológico</b>	II vs I	2,19 (1,22 – 3,95)	0,01
	III vs I	2,54 (1,4 – 4,6)	<0,05
	IV vs I	NC	0,97
<b>EGFR</b>	WT vs Mutado	3,71 (1,15 – 11,88)	0,03
<b>ALK</b>	Positivo vs Negativo	0,89 (0,22 – 3,67)	0,88
<b>K-RAS</b>	No mutado vs Mutado	0,79 (0,46 – 1,39)	0,43
<b>PD-L1</b>	No expresado vs Expresado	0,51 (0,26 – 1,02)	0,06
<b>QT adyuvante</b>	No vs Sí	0,73 (0,44 – 1,21)	0,23
<b>RT adyuvante</b>	No vs Sí	0,76 (0,42 – 1,37)	0,35
<b>Recaída local</b>	Distancia vs Local	2,71 (1,12 – 6,52)	0,03
	Ambas vs Local	2,74 (1,01 – 7,43)	0,05
<b>Recaída única</b>	Múltiple vs Única	2,23 (1,15 – 4,32)	0,02

Para cada variable, el valor de referencia es el que aparece en segundo lugar  
NC=No Calculado



### 4.4.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

#### 4.4.3.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Al realizar el análisis multivariante con los principales factores pronósticos sólo se encontraron diferencias significativas en el hallazgo y la N patológica: la SLE fue mejor en los pacientes que presentaban síntomas al diagnóstico (HR 0,54;  $p=0,05$ ) y la SLE fue peor en los casos con afectación ganglionar (HR 1,94;  $p=0,02$ ). Los resultados se resumen en la Tabla 33.

VARIABLE	NIVEL	HR (IC 95%)	P
Tabaco	Sí vs No	1,15 (0,48 – 2,76)	0,75
Hallazgo	Síntomas vs Casual	0,54 (0,29 – 0,99)	<b>0,05</b>
Npatológica	N+ vs N0	1,94 (1,11 – 3,39)	<b>0,02</b>
PD-L1	No expresado vs Expresado	1,09 (0,51 – 2,41)	0,81

Para cada variable, el valor de referencia es el que aparece en segundo lugar

#### 4.4.3.2. SUPERVIVENCIA GLOBAL

El análisis multivariante para la SG pone de manifiesto que los únicos factores que asociaron una peor SG fueron la afectación ganglionar (HR 2,63;  $p=0,01$ ), la ausencia de mutación EGFR (HR 7,93;  $p=0,01$ ) y la presencia de recaída múltiple (HR 2,32;  $p=0,03$ ). Los resultados se resumen en la Tabla 34.

<b>Tabla 34.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE SG</b>			
<b>VARIABLE</b>	<b>NIVEL</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
<b>Tabaco</b>	No vs Sí	0,27 (0,07 – 1,15)	0,08
<b>Npatológica</b>	N+ vs N0	2,63 (1,28 – 5,45)	<b>0,01</b>
<b>EGFR</b>	WT vs Mutado	7,93 (1,59 – 39,52)	<b>0,01</b>
<b>PD-L1</b>	No expresado vs Expresado	2,14 (0,82 – 5,61)	0,12
<b>Recaída única</b>	Múltiple vs Única	2,32 (1,11 – 4,89)	<b>0,03</b>

Para cada variable, el valor de referencia es el que aparece en segundo lugar

## **5. DISCUSIÓN**



El Adenocarcinoma de pulmón representa un importante problema de salud por su incidencia, todavía creciente, y su elevada mortalidad. En estadios iniciales la cirugía sigue siendo el único tratamiento curativo para todos los subtipos de cáncer de pulmón no microcítico, incluyendo el adenocarcinoma, por lo que es la primera opción terapéutica a considerar en los pacientes con enfermedad localizada. Desgraciadamente a pesar de la indudable utilidad de la cirugía, un importante porcentaje de los pacientes operados acaban presentando una recaída de su enfermedad y como consecuencia de ello fallecerán.

Actualmente se están consiguiendo mejorar el tratamiento de muchos tumores, tanto por el mejor conocimiento de la biología de las enfermedades neoplásicas y la mejor selección de pacientes en base a factores pronóstico, como por la existencia de nuevos tratamientos basados en su acción frente a dianas moleculares específicas.

En la última década, especialmente, se ha profundizado en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de pulmón de forma que a la tradicional división entre tumores microcíticos y no microcíticos se ha reconocido como cada vez más importante la separación, dentro de este grupo, de los AC de los carcinomas escamosos. El AC de pulmón a su vez se ha convertido en una enfermedad muy heterogénea a partir de características biológicas y moleculares que han identificado subtipos que varían sustancialmente en cuanto a su comportamiento clínico y a las opciones terapéuticas de que se dispone para cada uno de ellos.

El estudio de estas mutaciones conocidas como “driver”, puesto que dirigen y controlan (al menos durante un tiempo), y el desarrollo de fármacos que bloquean su acción ha supuesto ya un cambio en el tratamiento estándar del AC de pulmón en estadios avanzados de forma que para algunas de ellas, en concreto EGFR y ALK, se ha demostrado el beneficio de utilizar tratamientos específicos sobre la quimioterapia estándar. Otra situación diferente, el la mutación de K-RAS, puesto que aunque es frecuente en la enfermedad avanzada, no se ha visto acompañada por el momento de fármacos que sean eficaces en el control de los tumores que crecen por esta vía.

Más recientemente aún se ha incorporado la inmunoterapia con fármacos que bloquean la vía PD-1-PD-L1 que ya están aprobados en la segunda línea de tratamiento (también en AC) y que se investigan activamente como primera línea si bien el valor de determinar mediante inmunohistoquímica la activación de esa vía está todavía por demostrar, incluso en pacientes metastásicos.

En estadios iniciales, sin embargo, hay pocos trabajos que hayan analizado estas mutaciones y esa fue la razón de plantear este análisis retrospectivo: conocer la incidencia de los principales marcadores moleculares mencionados, la frecuencia de su presentación y sus posibles implicaciones pronósticas.

Nuestra serie cuenta con 107 pacientes y un total de 112 tumores. La mediana de seguimiento del estudio superó los 4 años lo que nos ha permitido tener datos de recaída y de supervivencia suficientemente maduros.

La mitad de la población tenía una edad comprendida entre los 51 y los 71 años. La mayor parte de los pacientes eran varones y predominaba el hábito tabáquico intenso. Las mujeres, en cambio, eran más no fumadoras. Estos datos, aunque

limitados en número, reflejan la población atendida en la práctica clínica habitual de nuestro Hospital y, posiblemente, de nuestro país. Todavía el porcentaje de mujeres es minoritario, aunque esta situación va cambiando de forma paulatina pero inexorable.

Debido a que se trata de una serie de pacientes con estadios iniciales la mayoría de ellos no presentaban síntomas al diagnóstico o, en caso de presentarlos, eran síntomas respiratorios quizá debidos además a su condición de fumador y probablemente en relación con bronquitis crónicas asociadas. También por esta razón de tratarse de tumores poco extendidos el estado general era bueno, manifestado con un predominio del PS basal igual a 0, aunque no es desdeñable mencionar que más de un 10% de los casos tenían una mayor limitación traducida en un PS de 2. De nuevos estos datos son semejantes a los que existen en otras series publicadas y reflejo de la población atendida en nuestro centro.

En la mayoría de los casos el diagnóstico fue casual al realizarse una radiografía de tórax por un proceso no relacionado con el tumor, como un estudio preoperatorio o, a veces, como control de su patología pulmonar crónica. Es bien sabido, sobre todo después de publicarse los datos del estudio PLCO<sup>5</sup>, que el cribado de CP mediante una radiografía de tórax anual no disminuye la mortalidad por CP, sin embargo es una práctica que tal vez se mantiene en algunos casos y que si bien puede haber influido en el diagnóstico de algunos pacientes no podemos pensar que eso haya influido en su evolución y supervivencia. Hay que mencionar también que ninguno de los pacientes del

estudio estaba participando ni había participado en un programa formal de cribado de CP ni con radiografía de tórax ni con escáner de baja radiación.

El empleo de la PET en los últimos años se ha generalizado dentro del proceso diagnóstico del CP en nuestro medio. Mejora la rentabilidad del estudio de extensión, sobre todo evitando toracotomías exploradoras innecesarias por la existencia de enfermedad localmente avanzada o metastásica. A pesar de la mejora diagnóstica que indudablemente supuso, sigue infradiagnosticando la enfermedad ganglionar mediastínica N2: hemos encontrado que sólo el 15% de casos que resultaron ser N2 patológicos habían sido caracterizados como N2 en el diagnóstico preoperatorio. Un aspecto distinto, y que escapa al ámbito de este trabajo, es la relevancia de diagnosticar la enfermedad N2 de forma preoperatoria cuando se trata de un volumen ganglionar pequeño y que técnicamente no compromete la resección.

Otro procedimiento diagnóstico que ha cambiado la estadificación del CP es la realización habitual de EBUS o ecobroncoscopia ("EndoBronchial UltraSound") para facilitar la evaluación ganglionar. Dentro de nuestra serie hay que pensar que ha tenido muy escasa repercusión aunque no se ha podido recoger específicamente. La razón es que en nuestro Hospital comenzó a realizarse en el año 2009 y tardó un tiempo en utilizarse de forma habitual (como es lógico al introducir una nueva técnica diagnóstica que precisa de un periodo de aprendizaje) y nuestro estudio finalizó a principios de 2011.

Los datos de laboratorio aparecen en ocasiones en la bibliografía como asociados a relevancia pronóstica, generalmente en los que se refiere a la supervivencia global. No obstante en nuestra serie los valores se encontraban en



gran medida dentro de los valores normales por lo que no se ha considerado necesario analizar su repercusión en la supervivencia de nuestra serie ya que no iban a aportar información de interés.

El subtipo histológico predominante en el estudio anatomopatológico ha sido el que hemos denominado “No Especificado o Indiferenciado” (NE). Lamentablemente este hecho ha podido hacer que la sensibilidad de nuestra serie se haya visto reducida, ya que este subgrupo puede haber recogido casos que podrían haber sido incluidos en otros subgrupos con un estudio más detallado. Posiblemente este valor, más alto de lo que podríamos haber esperado y de lo que se recomienda actualmente en las guías, tenga su razón en que se trata de una serie de datos recogidos en un periodo de tiempo en que la especificación del subtipo de AC era considerada poco relevante. Hay que recordar que la última clasificación patológica de la OMS insiste en que los casos NE no deben superar el 5% del total<sup>43</sup>.

Seguramente esta mentalidad ha ido modificándose, incluso durante el periodo del estudio, y hemos comprobado diferencias a lo largo del periodo de inclusión de pacientes. Al analizar los subtipos histológicos categorizados en 3 periodos a lo largo del estudio se ha visto como la frecuencia del subtipo NE ha ido disminuyendo seguramente ligado a una mayor experiencia y concienciación de los especialistas en anatomía patológica así como a la mejora de las técnicas diagnósticas con la introducción y la generalización del uso de la inmunohistoquímica.

Con la expresión inmunohistoquímica de TTF1 ha sucedido algo semejante. En el conjunto de la serie, el porcentaje de casos en los que no se determinó esta

expresión de TTF1 ha sido muy elevado lo que ha dificultado que se puedan sacar conclusiones significativas en cuanto a su importancia pronóstica. Hay que recordar que existen varios estudios publicados que sugieren que la expresión de TTF1 es un factor de buen pronóstico, aunque hasta el momento estos datos no han sido concluyentes.

Al analizar la clasificación TNM clínica se comprueba que predominan los tumores pequeños (menores o iguales a la categoría T2a) y los que presentan una escasa afectación ganglionar (N0 y N1) como es lógico al tratarse de lo que corresponde a una serie de casos quirúrgicos.

Aparecen algunos casos N2 (6 pacientes) y un paciente que era N3, incluidos en nuestra serie. Dos de los pacientes que presentaban afectación N2 fueron tratados con QT de inducción y posteriormente, tras obtener una respuesta radiológica, fueron intervenidos. Los dos casos fueron diagnosticados en los primeros años del estudio y en aquel momento era más frecuente que en la actualidad administrar QT neoadyuvante en los casos N2 diagnosticados de forma preoperatoria. Los datos que avalaban esta práctica era muy limitados y se ha ido limitando progresivamente a casos muy seleccionados.

El resto de pacientes N2 incluidos en nuestra serie muy probablemente corresponden a este segundo subgrupo: pacientes con enfermedad mediastínica no voluminosa y que afectaba a un único nivel ganglionar lo que les mantiene, a día de hoy, como candidatos a cirugía radical. El paciente con afectación ganglionar N3 (contralateral) recibió inicialmente tratamiento de inducción con quimio-radioterapia simultáneas y se indicó la cirugía tras objetivarse una respuesta completa radiológica a nivel ganglionar. Aun así, es preciso recordar

que en los pacientes con enfermedad ganglionar N3, aunque se limite a una única estación ganglionar, el tratamiento estándar debe ser la quimio-radioterapia concomitante con dosis radicales y que sólo en casos excepcionales que alcanzasen una respuesta radiológica muy buena podría plantearse una resección quirúrgica.

La intervención quirúrgica que se realizó con más frecuencia fue la lobectomía como corresponde con la técnica de elección en los estadios iniciales de CP. Durante el período del estudio se ha visto además que el número de neumonectomías fue disminuyendo progresivamente. Fueron 7 los casos en los que se llevó a cabo una cirugía más limitada, una resección en cuña: tres de esos pacientes tenían una limitación funcional significativa para la cirugía debido, bien a la edad o bien a la situación basal; en dos casos se trataba de un doble tumor sincrónico y el segundo de ellos fue resecado mediante esta técnica; en uno la sospecha inicial era que se tratase de un nódulo metastásico de otro tumor previo (un carcinoma urotelial de vejiga), lo que lógicamente no se confirmó. En el último caso la razón fue que el paciente fue diagnosticado de forma simultánea de otro tumor primario (de origen gástrico en este caso) por lo que se decidió que la intervención sobre el tumor pulmonar, de un estadio más inicial, fuese una cirugía más conservadora. En ninguno de estos dos pacientes con otro tumor sincrónico se produjeron recaídas o complicaciones con el tumor no pulmonar por lo que no han influido al analizar los resultados de SLE ni de SG.

Hubo únicamente dos casos en los que no se realizó una linfadenectomía mediastínica. En ambos casos se trató de pacientes en los que el tipo de cirugía pulmonar realizada fue una resección en cuña.

Ha habido 3 pacientes en quienes la cirugía no fue radical: en uno quedó enfermedad microscópica residual (es decir, se trató de una resección R1) y en los otros 2 la enfermedad residual irresecable fue macroscópica (resección R2). A pesar de las implicaciones pronósticas que estas resecciones “subóptimas” pueden conllevar implicando un mayor riesgo de recaída, no se consideró correcto excluirlos del análisis puesto que el criterio de inclusión de pacientes en el estudio fue aquellos con adenocarcinoma de pulmón intervenido con intención radical (independientemente del resultado final). Por otra parte su reducido número no tenía que influir de forma significativa en los resultados.

Más importante puede haber sido el hecho de que hasta 5 pacientes fallecieron en el postoperatorio inmediato: 2 por hemorragia que precisaron una retoracotomía sin éxito, uno por isquemia mesentérica y fracaso multiorgánico y en 2 no se pudo encontrar en la historia la causa concreta. Desde el punto de vista metodológico podemos considerar favorable que ninguno de ellos era portador de ninguna de las alteraciones moleculares en estudio, por lo que su mala evolución no habrá repercutido de forma significativa en los datos de supervivencia al analizar estos factores moleculares.

Como era esperable, la clasificación TNM patológica de los tumores resecados pone de manifiesto un número significativo de tumores más grandes (con un descriptor T superior a T2a), lo que es habitual en las series quirúrgicas.

Un aspecto específico de esta clasificación TNM patológica ha sido el de los tumores sincrónicos. Entre los 112 tumores incluidos, ha habido 5 casos que fueron tratados como dos tumores sincrónicos. En dos de los casos, por la presencia de 2 nódulos en el mismo lóbulo pulmonar, por lo que, de forma alternativa, también podrían haberse etiquetado de T3. En 3 de ellos por existir nódulos contralaterales, lo que también pudo haberse clasificado como tumores M1a. Como criterio de análisis se utilizó bien el diagnóstico dado al alta o bien que se tratasen de histologías distintas, como un caso en el que uno de los nódulos fue un adenocarcinoma y el otro un tumor adenoescamoso.

Asimismo, se recogieron otros 5 casos que fueron etiquetados como T3 o T4 (1 tumor T3 y 4 casos T4) por la presencia de otro nódulo ya fuera en el mismo lóbulo o en otro lóbulo ipsilateral respectivamente. Al considerarlos como un sólo tumor en cada caso el estadio aumenta respecto de considerarlos dos tumores distintos sincrónicos. Ese hecho puede modificar ligeramente los resultados finales en cuanto a la estadificación definitiva, pero no influye en el análisis de la supervivencia por marcadores.

La mayor parte de los casos fueron N0 patológicos si bien, en comparación con el estadio prequirúrgico, se encuentran más casos N2 como ya se comentó previamente. Es significativo que un caso fue clasificado definitivamente como un estadio IV por la presencia de un implante pleural que había sido resecado (M1a). Si bien “a priori” se trata de un caso de peor pronóstico que el esperable en pacientes resecados, el paciente seguía vivo y libre de recaída en el momento de finalizar el seguimiento para este estudio, lo que no ha condicionado de forma negativa los datos finales de supervivencia.

Actualmente la QT adyuvante está claramente establecida en el tratamiento de los pacientes con AC de pulmón en estadios precoces. En nuestra serie se administró fundamentalmente a los pacientes con afectación ganglionar patológica N2 o N3. En los primeros años del estudio todavía no se había establecido con claridad la indicación de tratamiento complementario para los pacientes con afectación N1, aunque en la actualidad los pacientes con afectación pulmonar o hilar reciben QT adyuvante salvo que exista una contraindicación médica para ello o el paciente rechace el tratamiento.

El esquema de QT que se utilizó como tratamiento complementario en nuestros pacientes contenía Cisplatino, tratamiento estándar, en la mayor parte de los casos. En un 25% no obstante se eligió Carboplatino, seguramente por la situación general del paciente o por alguna co-morbilidad asociada que contraindicase el uso de Cisplatino. Esta sustitución se acepta en muchas guías terapéuticas y el criterio de selección fue el del oncólogo responsable en cada caso, que pudo variar ya que el tratamiento se realizó en siete Hospitales distintos. La intensidad de la dosis administrada podemos considerarla adecuada puesto que más del 85% de los pacientes no precisaron reducciones de dosis y completaron el tratamiento prescrito.

El papel de la RT no está definido de forma tan clara. En general, en la actualidad se acepta como correcto administrarla en los casos con enfermedad ganglionar N2 fundamentalmente a partir de datos retrospectivos de ensayos de QT adyuvante como el ANITA<sup>65</sup>. Más de tres cuartas partes de los pacientes de nuestra serie que recibieron RT adyuvante lo hicieron porque tenían afectación ganglionar N2 o N3. Además, los pacientes descritos cuya cirugía había sido

“subóptima” recibieron tratamiento con quimio-radioterapia concomitante con intención radical.

El aspecto fundamental de este trabajo se centra en el análisis de los factores moleculares que pueden tener importancia pronóstica. La incidencia que se ha encontrado para cada uno de los distintos marcadores moleculares se corresponde con los datos que ya conocemos en pacientes con enfermedad metastásica. Aunque se escapa del ámbito de nuestro trabajo, podemos pensar que, independientemente del grado de heterogeneidad tumoral y de las dificultades diagnósticas que puedan existir (por las limitaciones técnicas en la determinación de estos marcadores) los tumores que presentan algunos de estos marcadores cuando se diagnostican en estadios avanzados tienen ya estas características desde los primeros momentos de su evolución.

En general, estas alteraciones se describen como mutuamente excluyentes, es decir, que si se encuentra una de ellas, el resto no va a aparecer, lo que tiene implicaciones en los algoritmos de diagnóstico. No obstante, en algunas series se describen casos con 2 mutaciones (a las que denominan “doubletons”) cuya frecuencia, muy baja en todo caso, oscila entre el 1% y el 3% de los casos<sup>186, 294</sup>.

En nuestra serie hemos encontrado un caso portador de una mutación de EGFR y a la vez de una mutación de KRAS y otro caso en el que existía una mutación de EGFR y un reordenamiento de ALK. Dado lo poco habitual de los “doubletons” se revisaron estos casos confirmándose la presencia de ambas mutaciones, cuya frecuencia por tanto ha sido similar a la publicada en casos de enfermedad avanzada como se mencionaba previamente.

Al analizar las características de la población con mutación EGFR se encuentra que estaba formada fundamentalmente por mujeres, predominaban los pacientes no fumadores y presentaban un buen PS basal, datos todos ellos que coinciden con los aportados por la literatura. La mayor parte de las mutaciones correspondían a la Del-19 y sólo en 2 casos no pudo saberse el tipo de mutación porque no constaba en la historia clínica (eran casos realizados fuera de este centro).

Las variantes histológicas más habituales en estos tumores fueron el AC BAC-Lepídico y el AC NE. Un dato relevante es que en estos tumores, en todos los casos en los que se realizó la determinación de TTF1, éste aparecía expresado. A este respecto, algunos estudios han reflejado que la mutación de EGFR es extremadamente rara en aquellos casos que no expresan TTF1. Por ello, en casos de enfermedad metastásica, se ha sugerido que puede ser razonable empezar en estos pacientes un tratamiento con QT sin esperar al resultado de EGFR que en esta situación probablemente resulte negativo<sup>295</sup>. Aunque no sería lo más recomendable, puede tener sentido en casos de pacientes sintomáticos o si el diagnóstico molecular se retrasa por cualquier razón.

En nuestros casos de tumores localizados, a día de hoy la mutación de EGFR no tiene implicaciones terapéuticas: no se ha demostrado todavía el beneficio de tratar de forma específica con ITK de forma adyuvante. Una implicación útil podría ser investigar en el futuro si, en base a estos hallazgos, se podría plantear evitar la realización de la determinación de la mutación EGFR en los casos que sean TTF1-, que es más sencilla de determinar puesto que la técnica es inmunohistoquímica. Esto tendría valor en los enfermos con tumores avanzados



en los que resulte difícil dicha determinación o requieran una nueva biopsia por falta de material, aunque puede quedar en una consideración sólo teórica si se generaliza el uso de la determinación en sangre de la mutación de EGFR.

Todos los casos que fueron EGFR positivos se presentaron en un estadio I o II, lo que puede explicar la mejor evolución de estos pacientes. Se ha postulado que los tumores con mutación EGFR tienen una evolución más lenta lo que podría explicar que puedan ser diagnosticados en estadios más tempranos. De forma alternativa, algunos trabajos concluyen que estos pacientes tienen un mejor pronóstico debido a que se diagnostican en estadios más iniciales<sup>144</sup>. Con los datos encontrados no podemos aportar más información respecto de la historia natural de los AC con mutación de EGFR.

Respecto de la frecuencia de reordenamiento de ALK, sólo se han encontrado 3 casos. Esta frecuencia puede estar también en consonancia con la que se encuentra en los casos de enfermedad metastásica que es un 3-4% en nuestro medio. Se trataba de dos hombres y una mujer (también en algunas series de enfermos con estadio IV se encuentra un predominio de varones), cuyas edades eran (en las series metastásicas tienden a ser jóvenes) y eran principalmente fumadores. En 2 casos el TTF1 estaba expresado y en el tercero no se realizó. Los 3 pacientes tenían un buen estado general al inicio y un estadio patológico I lo que no parece coincidir con los casos metastásicos en que los tumores ALK positivos suelen tener un estadio más avanzado y pronóstico peor con el desarrollo frecuente y precoz de metástasis cerebrales.

En relación con los casos con mutación de KRAS eran fundamentalmente pacientes varones, más jóvenes que la media del total de pacientes y fumadores

(sobre todo fumadores activos en el momento del diagnóstico), y estos datos coinciden con los que se recogen en la literatura. Al diagnóstico la mayoría tenían síntomas respiratorios y es llamativo que más del 10% de ellos presentaron un PS basal de 2. Estos rasgos, junto con el elevado número de casos que se diagnosticaron con un estadio patológico III pueden indicar un fenotipo más agresivo y un pronóstico peor. Histológicamente el subtipo predominante era NE o Pobremente Diferenciado (también concordante con un peor pronóstico) y en muchos casos se desconocía la expresión de TTF1.

La mitad de los casos de nuestra serie no tenían ninguna de estas mutaciones somáticas que es lo que se conoce como población “triple negativa”. Estos pacientes sin mutaciones eran, sobre todo, varones, jóvenes y fumadores. La mayoría no tenían síntomas al diagnóstico aunque también más de un 10% tenían un PS basal de 2. El subtipo histológico mayoritariamente asociado fue el NE o Pobremente Diferenciado y, al igual que sucedía con la población KRAS positiva, en muchos casos no se conocía la expresión de TTF1. Predominaban los estadios I y II en su presentación aunque hay que mencionar que el único paciente con un estadio IV era precisamente “triple negativo”. Respecto de esta población existe poca bibliografía aunque sí que se ha publicado que parecen tener un peor pronóstico que los pacientes portadores de alguna de las mutaciones analizadas.

Por último, se ha analizado también la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 puesto que los tratamientos con los nuevos inhibidores de puntos de control inmunológicos (“checkpoint”) se están estableciendo como imprescindibles en la práctica clínica. Los pacientes con expresión de PD-L1 eran principalmente

varones, todos ellos habían tenido exposición al tabaco (predominaban los fumadores activos) y se asociaba a un elevado porcentaje de casos que tenían también mutación de KRAS.

Esto puede tener relación con la expresión antigénica junto con una mayor presencia de mutaciones somáticas que existe en los tumores producidos en pacientes con gran exposición al tabaco. Ésta parece favorecer, como respuesta adaptativa, la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales y facilitar de esta forma su escape a la vigilancia del sistema inmunológico. De hecho la expresión de PD-L1 se ha visto con más frecuencia en pacientes portadores de alguna mutación como KRAS o EGFR.

Aunque la mayoría de los pacientes con expresión de PD-L1 tenían un buen PS basal, destaca que más de un 10% presentaban un síndrome general de inicio. Por histologías, la variante de AC más frecuente fue también el NE o Pobremente Diferenciado. En todos estos pacientes en los que se determinó la expresión de TTF1, éste factor aparecía expresado. Un elevado número de casos tenían un estadio III lo que podría explicar que estos pacientes tuvieran un peor pronóstico ligado también a la evasión de la respuesta inmune linfocitaria.

La mayor parte de las mutaciones de KRAS y de los reagrupamientos de ALK ocurrieron en fumadores y todos los pacientes con expresión de PD-L1 eran fumadores.

A pesar de tratarse de una serie de estadios iniciales, más de la mitad de los pacientes recayeron. No hay que olvidar que el CP es la principal causa de muerte por cáncer y que, a pesar de la cirugía, son pocos los pacientes que se curan. Las recaídas fueron más frecuentes entre los varones y quienes habían

tenido exposición al tabaco. La variante histológica Pobrementemente Diferenciado, la categoría T2 para el tamaño tumoral y la ausencia de afectación ganglionar también se asociaron a una mayor probabilidad de recaída.

En caso de recaída la posibilidad más favorable es que se trate de una recaída única y de extensión limitada que ofrezca al paciente una posibilidad de curación realizando un tratamiento local con intención radical. En nuestra serie, menos del 30% de los pacientes que recayeron fueron candidatos a recibir un tratamiento local que incluyera la cirugía, la RT o un tratamiento combinado de ambas técnicas. Aún así, la mayor parte de los pacientes que recayeron sólo tenían un órgano afectado y las localizaciones más frecuentes eran el pulmón y los ganglios.

Más de la mitad de los pacientes que recayeron recibieron tratamiento paliativo con QT para la enfermedad metastásica. Es reseñable que como primera línea se eligió principalmente en estos casos una monoterapia, que no es el tratamiento óptimo de esta situación. Posiblemente esto refleje que estos pacientes presentaban un estado general limitado que obligase a esta precaución. No obstante, este dato no ha podido ser recogido de la historia clínica.

Con este tratamiento hubo un buen control de la enfermedad (56% de los pacientes) e incluso 10 pacientes recibieron más de 2 líneas de tratamiento. El tiempo desde el último tratamiento administrado hasta el fallecimiento del paciente tuvo una mediana de 1,5 meses, lo que puede ser considerado razonablemente adecuado desde el punto de vista de evitar la obstinación

terapéutica y se recoge como criterio de calidad en las guías de cuidados paliativos.

Analizando los ITK anti-EGFR, Erlotinib fue el utilizado con más frecuencia debido a que fue el primero en aprobarse en Europa; Gefitinib fue aprobado más tarde (y Afatinib más aún) por lo que en nuestra serie sólo hay dos pacientes que recibieron alguno de estos dos últimos fármacos. No cabe por tanto analizarlos separadamente.

De los 22 pacientes que fueron tratados con un ITK anti-EGFR en algún momento de su evolución, 10 lo recibieron en primera línea y 12 en segunda. Los 3 únicos pacientes EGFR positivos que recayeron a nivel sistémico fueron tratados con un ITK (dos de ellos en primera línea) y uno de ellos recibió un segundo ITK tras la progresión al primero.

En nuestra serie el 50% de los pacientes con mutación de KRAS que recayeron a nivel sistémico recibieron un ITK. A su vez, la mitad (4 pacientes) lo recibieron como primera línea de tratamiento. Como era esperable, la mediana de la duración de este tratamiento en esta subpoblación de pacientes fue corta, en concreto de 3 meses. Esto concuerda con el hecho de que la mutación de KRAS sea considerada como un factor predictivo de no respuesta a ITK anti-EGFR.

Ningún paciente recibió tratamiento anti-ALK ni anti-PD-L1 ya que no estaban disponibles en el momento de realizar el estudio y su aprobación fue posterior.

Casi el 60% de los pacientes de nuestra serie habían fallecido en el momento de cerrar el estudio; el resto seguían vivos sin evidencia de enfermedad (uno de ellos había recaído, pero tras 60 meses de seguimiento se mantenía

asintomático y en respuesta completa). Es importante resaltar que aunque se trataba de una serie de estadios relativamente iniciales la principal causa de muerte fue el cáncer de pulmón, por encima de las co-morbilidades asociadas u otras causas entre las que se han encontrado la mortalidad cardiovascular, asociada exclusivamente a los varones en nuestra serie, y las segundas neoplasias.

Cabe destacar también las muertes relacionadas con los tratamientos. Como se ha mencionado anteriormente, la tasa de muertes postoperatorias (4,5%) fue elevada lo que debe hacer recordar la necesidad de seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a cirugía y, como sucede ya en nuestra Comunidad, de centralizar los servicios quirúrgicos de forma que un mayor volumen de pacientes operados se asocia a mejores resultados en complicaciones y supervivencia. Hubo además un quinto paciente que falleció durante el curso del tratamiento con QT adyuvante por un episodio de insuficiencia respiratoria (en este paciente se había realizado una neumonectomía).

De acuerdo con el estado de las mutaciones y alteraciones moleculares analizadas, al finalizar el estudio seguían vivos y sin evidencia de enfermedad el 75% de los pacientes con mutación de EGFR, el 33% de la población con reordenamiento de ALK, el 34% de los pacientes con mutación de KRAS, el 43% de la población “triple negativa” y el 29% de los pacientes que expresaban PD-L1. Estos datos concuerdan con lo que sabemos sobre las distintas alteraciones moleculares y destaca el mejor pronóstico de la población que es EGFR positiva.

Las medianas de supervivencia en nuestra serie fueron de 49 meses para la SLE y de 58 meses para la SG, datos que se encuentran dentro de lo que es

esperable en una serie con estos casos, de acuerdo con la bibliografía. La mediana de la supervivencia una vez que se había producido la recaída fue de sólo 11 meses lo que, una vez más, refleja el pronóstico tan sombrío del carcinoma de pulmón avanzado.

En algunas series la edad es un factor relacionado con la supervivencia, con una mejor SG para los pacientes jóvenes. En nuestra serie la edad del paciente no influyó en la SLE aunque sí que hubo diferencias significativas para la SG de forma que los pacientes con edad igual o inferior a 50 años tuvieron una mejor supervivencia, estadísticamente significativa, aunque estos datos no se confirmaron en la regresión de Cox.

Las mujeres tuvieron una mejor SLE y SG que los varones, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística probablemente por el insuficiente tamaño de la muestra. El sexo femenino suele tener un mejor pronóstico, tal vez por presentar una mayor incidencia de mutaciones de EGFR, aunque no en todos los trabajos se ha demostrado que constituya un factor pronóstico independiente.

Los datos de supervivencia relacionados con el consumo de tabaco no son concluyentes ya que las diferencias no fueron significativas. Curiosamente al realizar el análisis univariante el grupo de fumadores presentó una mejor SG rozando la significación estadística. Al analizar las características de los pacientes fumadores encontramos que la mayor parte tenía un buen PS basal, el diagnóstico había sido casual y hubo un importante número de casos NO patológicos en este grupo, circunstancias todas ellas que podrían explicar la mejor evolución de los pacientes fumadores.

La existencia de síntomas respiratorios al diagnóstico estuvo asociada a una mejor SLE que se mantuvo en el análisis univariante. Aunque parece anecdótico, podemos destacar que la mayoría de estos pacientes no expresaban PD-L1 lo que hemos visto que se correlaciona con una mejor evolución y podría justificarlo.

El PS del paciente en el momento de la inclusión en el estudio, es decir, en el momento de plantear la cirugía, sí que influyó de forma determinante en la SG: los pacientes con un PS 0 tuvieron una mejor SG y esto se confirmó en el análisis univariante. Los pacientes con un PS basal más alto (peor) evolucionan de forma más desfavorable, quizá en relación con su patología de base y las comorbilidades asociadas aspectos que, sin ninguna duda, repercuten en la SG, aunque de nuevo en estos pacientes la principal causa de muerte sigue siendo el CP.

El subtipo histológico tuvo influencia en la supervivencia. Los que tuvieron una mejor SLE fueron las variantes de AC Papilar, BAC y Sólido con mucina. En cambio, fueron el AC Sólido, el grupo Varios y el AC BAC los que presentaron una mejor SG, aunque ninguna de estas diferencias fue significativa. Varios estudios describen grupos pronósticos según la nueva clasificación patológica: así, se ha definido un subgrupo de bajo grado y mejor pronóstico que incluye las variantes AIS y MIA, un grupo de grado intermedio incluye la variante Lepídica, el Acinar y el Papilar, y por último otro grupo de alto grado (y peor supervivencia) que incluye el AC Micropapilar, AC Sólido, AC Coloide y AC Mucinoso<sup>296, 297, 298</sup>.

Los pacientes que expresaron TTF1 tuvieron una mejor SLE pero una peor SG, aunque estas diferencias no fueron significativas. Una probable explicación es



que el número de casos en los que no se había realizado esta determinación resta valor a los resultados de forma que sus intervalos de confianza son muy amplios. Existen varios estudios publicados que abogan porque la expresión de TTF1 sea un factor pronóstico favorable, incluso en estadios precoces.

También resulta llamativo que la realización de la PET no haya influido sobre la SLE ni sobre la SG. No cabe duda que esta técnica ayuda a la estadificación de la enfermedad, con las limitaciones ya mencionadas, lo que ha llevado a la generalización de su uso. Sin embargo, esta mejor selección de los pacientes candidatos a cirugía, que evita numerosas resecciones innecesarias e incluso toracotomías exploradoras, no ha repercutido en la supervivencia. Esto no le resta valor a la exploración, pero obliga a optimizar tanto la cirugía, como el análisis anatomopatológico y desde luego el resto de tratamientos para dar valor a esta mejor selección de los pacientes.

El tipo de cirugía realizada no influyó en la SLE pero sí que lo hizo en la SG. El análisis univariante confirmó que la lobectomía se asocia a una mejor SG. La realización de una neumonectomía se asocia a estadios más avanzados y además no está exenta de una mayor morbi-mortalidad postoperatoria por lo que en la actualidad la lobectomía sigue siendo la técnica de elección. También se encuentra por encima de las resecciones más limitadas, que se asocian a un mayor riesgo de recaída local.

Como era esperable, hubo diferencias significativas tanto en SLE como en la SG a favor de los estadios más precoces, IA y IB, ya que se trata de uno de los factores pronóstico más relevantes y estos datos también se confirmaron en el análisis univariante. Del mismo modo y por la misma razón tuvieron una mejor

SLE y SG los pacientes sin afectación ganglionar (estadio N0 patológico), también confirmada mediante la regresión de Cox. Esta variable constituye sin duda el principal factor predictivo de la recaída y la supervivencia en nuestra serie, del mismo modo que se refleja en la literatura.

Llama la atención la peor evolución del estadio patológico IIA que otros estadios más avanzados. Al analizar las características de los pacientes de este grupo nos encontramos con un elevado porcentaje de casos que tenían un PS basal 2, todos los pacientes salvo uno habían tenido exposición al tabaco, casi la mitad de los casos tuvieron alguna complicación postquirúrgica (incluyendo el fallecimiento en 2 de ellos) y la variante histológica en el 50% de los pacientes fue el AC NE o Pobremente Diferenciado. Todos estos factores pueden participar en la explicación de esta mala evolución. Hemos considerado si la expresión de los marcadores moleculares analizados podría tener también alguna influencia. De los 16 casos que se encuentran en esta situación, sólo 2 fueron EFGR positivos, ninguno ALK positivo, otro KRAS positivo y otro PD-L1 positivo. Su escasa frecuencia en este grupo impide apreciar si han tenido algún efecto, favorable o desfavorable, en la evolución de estos pacientes.

Puede resultar paradójico que el tratamiento con QT adyuvante analizado aisladamente parezca no haber mejorado ni la SLE ni la SG. Sin embargo este dato puede llevar a confusión si no consideramos que este tratamiento se encuentra indicado y se administra a pacientes con estadios más avanzados que tienen afectación ganglionar (u, ocasionalmente, tumores voluminosos) y que por tanto tienen un pronóstico intrínseco peor.

Si nos centramos en los factores pronósticos moleculares que son objeto de este trabajo hay que destacar que la presencia de las mutaciones en EGFR estuvo asociada a una mayor SLE y SG aunque las diferencias sólo fueron significativas en el caso de la SG. Estos datos se confirmaron en el análisis univariante. No hubo diferencias entre los distintos tipos de mutación aunque los pacientes con Del-19 tuvieron una SLE y SG más larga. El reducido número de pacientes con esta alteración limita la potencia estadística para alcanzar significación estadística con estos resultados.

Algo semejante sucede con la población con reordenamiento de ALK ya que al tratarse de sólo 3 casos no podemos extraer datos concluyentes. Analizando conjuntamente los casos que tenían mutación de EGFR o reagrupamiento de ALK presentaron una mejor SLE y SG que el resto, aunque siguieron sin alcanzar la significación estadística probablemente por el limitado tamaño muestral.

Los pacientes con mutación KRAS y los pacientes “triple negativos” asociaron una peor SLE y SG, significativa al analizar el modelo de Kaplan y Meier, pero que no alcanzaba esta significación en la regresión de Cox.

No existe mucha bibliografía que analice la presencia de estos marcadores en estadios iniciales y los resultados publicados no acaban de ser concluyentes. El estudio de Young Tae Kim<sup>144</sup>, por ejemplo, analiza la evolución de carcinomas no microcíticos intervenidos en función del estado mutacional de EGFR así como de otras variables pronósticas. La única variable independiente que influyó en la recaída fue el estadio patológico; para la SG, fueron la edad, el estadio patológico y la exposición al tabaco. En ningún caso la mutación fue significativa.

En otro estudio de Sonobe<sup>143</sup>, los factores que influyeron en la SLE fueron el tipo de cirugía y el estadio patológico, pero no la mutación de EGFR ni la mutación de KRAS. En cambio para la SG, además del estadio patológico, la mutación de EGFR y la mutación de KRAS tenían influencia pronóstica (en el sentido de que los pacientes con mutación EGFR tuvieron una mejor SG que los pacientes con mutación KRAS).

La expresión de PD-L1 sí que influyó en la supervivencia. Los pacientes cuyo tumor no expresaba PD-L1 tuvieron una mejor SLE si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Por el contrario, las diferencias sí que fueron estadísticamente significativas al considerar la SG en el mismo sentido: a favor de los pacientes sin expresión de PD-L1. Estas diferencias rozaron la significación estadística en el modelo de regresión de Cox.

La mitad de los pacientes que expresaron PD-L1 tenían un estadio patológico III lo que podría sugerir una enfermedad más agresiva. Con estos datos puede resultar razonable en el futuro incluir la expresión de PD-L1 como un factor que influya a la hora de seleccionar pacientes para administrar QT y que este tratamiento mejore la peor supervivencia que muestran los pacientes con expresión de PD-L1 en nuestra serie.

Como era lógico suponer, los pacientes que recayeron tuvieron una peor SG con una elevada significación estadística. Analizando más en detalle estos datos, en el análisis univariante los pacientes con recaída sólo local o recaída única de cualquier localización presentaron una SG mejor relacionada con la administración de tratamientos con intención radical.

Se realizaron diversos modelos mediante la técnica de regresión de Cox para el análisis multivariante. En el modelo seleccionado los factores que se asociaron con una mejor SLE fueron la presencia de síntomas al diagnóstico y la ausencia de afectación ganglionar. Para la mejor SG fueron los pacientes sin afectación ganglionar, los portadores de una mutación de EGFR y los que presentaron una recaída única.



## **6. CONCLUSIONES**





1. Las características de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón resecado de nuestra serie son semejantes a las de la población atendida en nuestro medio.
2. La descripción del subtipo específico de adenocarcinoma es relevante puesto que modifica la supervivencia en los pacientes resecados.
3. La frecuencia de aparición de los marcadores moleculares analizados, EGFR, ALK, K-RAS y PD-L1 en pacientes con adenocarcinomas en estadios precoces es semejante a la descrita en los adenocarcinomas de pulmón en estadios avanzados.
4. Las características más frecuentes encontradas en relación con cada factor molecular han sido:
  - Los pacientes con mutación de EGFR eran con mayor frecuencia mujeres y no fumadores con adenocarcinoma bronquioalveolar.
  - En los pacientes con mutación de K-RAS predominaban los varones, jóvenes, muy fumadores y con síntomas respiratorios al diagnóstico.
  - En los pacientes con expresión inmunohistoquímica de PD-L1 había más varones y fumadores con adenocarcinomas poco diferenciados.
5. Se ha encontrado una relación entre la mutación de EGFR y la expresión de TTF1.
6. Incluso en estos pacientes con estadios precoces el propio cáncer de pulmón ha sido la causa de muerte más frecuente.

## Conclusiones

7. La afectación ganglionar es el único factor pronóstico independiente asociado tanto con la Supervivencia Libre de Enfermedad como con la Supervivencia Global.
8. La determinación de estos marcadores moleculares tiene una influencia limitada en la supervivencia de los pacientes.
  - Sólo la mutación de EGFR ha influido en la Supervivencia Global.
  - La expresión de PD-L1 se asocia con la presencia de mutación en K-RAS e influye negativamente en la supervivencia.
9. Otros factores que influyeron en la Supervivencia Global fueron el estado general, el tipo de cirugía realizado, el estadio patológico y el tipo de recaída.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



- 
- <sup>1</sup> Doll R, Pet R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455): 1519.
- <sup>2</sup> Wen J, Fu JH, Zhang W, Guo M. Lung carcinoma signaling pathways activated by smoking. *Chin J Cancer*. 2011; 30(8): 551-8.
- <sup>3</sup>Schuller HM, Al Wadei HA, Majidi M. Gamma-aminobutyric acid, a potential tumor suppressor for small airway derived lung adenocarcinoma. *Carcinogenesis*. 2008; 29(10): 1979 - 1985.
- <sup>4</sup> Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistic with two case-control studies. *BMJ*. 2000; 321 (7257): 323-329.
- <sup>5</sup> Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials*. 2000; 21(6): 251S-272S.
- <sup>6</sup> Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD et al. National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 395-409..
- <sup>7</sup> Van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, Scholten ET, Nackaerts K, Vernhout R et al. Management of lung nodules detected by volumetric CT scanning. *N Engl J Med*. 2009; 361 (23): 2221-2229.
- <sup>8</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Lung Cancer Screening versión I.2016 [Internet] [Acceso 7 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lung\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lung_screening.pdf).
- <sup>9</sup> Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001; 31(2-3): 139–48.
- <sup>10</sup> Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350(21): 2129–2139.
- <sup>11</sup> Ichihara S, Toyooka S, Fujiwara Y, Hotta K, Shigematsu H, Tokumo M et al. The impact of epidermal growth factor receptor gene status on gefitinib-treated Japanese patients with non-smallcell lung cancer. *Int J Cancer*. 2007; 120(6): 1239–1247.

- 
- <sup>12</sup> De Mello RA, Marques DS, Medeiros R, Araujo AM. Epidermal growth factor receptor and K-RAS in non-small cell lung cancer-molecular pathways involved and targeted therapies. *World J Clin Oncol*. 2011; 2(11): 367–376.
- <sup>13</sup> Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res*. 2004; 64(24): 8919–8923.
- <sup>14</sup> Dacic S. Molecular diagnostics of lung carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(5):622–629.
- <sup>15</sup> Tang X, Shigematsu H, Bekele BN, Roth JA, Minna JD, Hong WK et al. EGFR tyrosine kinase domain mutations are detected in histologically normal respiratory epithelium in lung cancer patients. *Cancer Res*. 2005; 65(17): 7568–72.
- <sup>16</sup> Wistuba II, Berry J, Behrens C, Maitra A, Shivapurkar N, Milchgrub S et al. Molecular changes in the bronchial epithelium of patients with small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2000; 6(7): 2604–10.
- <sup>17</sup> Kadara H, Kabbout M, Wistuba II. Pulmonary adenocarcinoma: A renewed entity in 2011. *Respirology*. 2012; 17(1): 50-65.
- <sup>18</sup> Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2006; 1: 331–48.
- <sup>19</sup> Yatabe Y, Borczuk AC, Powell CA. Do all lung adenocarcinomas follow a stepwise progression? *Lung Cancer* 2011; 74(1): 7–11.
- <sup>20</sup> Equipoamura H, Kameda Y, Ito T, Hayashi H. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung. Implications for the pathogenesis of peripheral lung adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111(5): 610–22.
- <sup>21</sup> Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29(1): 23–36.
- <sup>22</sup> Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(6): 767–73.
- <sup>23</sup> Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29: 633–9.
- <sup>24</sup> Minoo P, Su G, Drum H. Defects in tracheoesophageal and lung morphogenesis in *Nkx2.1(-/-)* mouse embryos. *Dev Biol*. 1999; 209(1): 60–71.

- 
- <sup>25</sup> Kimura S, Hara Y, Pineau T. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev.* 1996; 10(1): 60–9.
- <sup>26</sup> Winslow MM, Dayton TL, Verhaak RG. Suppression of lung adenocarcinoma progression by Nkx2-1. *Nature.* 2011; 473(7345): 101–104.
- <sup>27</sup> Caswell DR, Chuang CH, Yang D. Obligate progression precedes lung adenocarcinoma dissemination. *Cancer Discov.* 2014; 4(7): 781–789.
- <sup>28</sup> Yiliang Zhang, Rui Wang, Yuan Li, Yunjian Pan, Haichuan Hu, Yang Zhang et al. Negative Thyroid Transcription Factor 1 Expression Defines an Unfavorable Subgroup of Lung Adenocarcinomas. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(10): 1444-50.
- <sup>29</sup> Sun JM, Han J, Ahn JS, Park K, Ahn MJ. Significance of thymidylate synthase and thyroid transcription factor 1 expression in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer treated with pemetrexed-based chemotherapy. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(8): 1392-9.
- <sup>30</sup> Anagnostou VK, Syrigos KN, Bepler G. Thyroid transcription factor 1 is an independent prognostic factor for patients with stage I lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(2): 271–278.
- <sup>31</sup> Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C. Thyroid transcription factor 1—a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2006; 17(11): 1673–1676.
- <sup>32</sup> Martins SJ, Takagaki TY, Silva AG. Prognostic relevance of TTF-1 and MMP-9 expression in advanced lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* 2009; 64(1): 105–109.
- <sup>33</sup> Barlesi F, Pinot D, Legoffic A. Positive thyroid transcription factor 1 staining strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer.* 2005; 93(4): 450–452.
- <sup>34</sup> Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. *Nat. Genet.* 2009; 41(11): 1238–42.
- <sup>35</sup> Hussenet T, Dali S, Exinger J. SOX2 is an oncogene activated by recurrent 3q26.3 amplifications in human lung squamous cell carcinomas. *PLoS One.* 2010; 29; 5(1): e8960.
- <sup>36</sup> Wilbertz T, Wagner P, Petersen K. SOX2 gene amplification and protein overexpression are associated with better outcome in squamous cell lung cancer. *Mod. Pathol.* 2011; 24(7): 944–53.

- 
- <sup>37</sup> Sholl LM, Barletta JA, Yeap BYI. Sox2 protein expression is an independent poor prognostic indicator in stage I lungadenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(8): 1193–8.
- <sup>38</sup> McCaughan F, Pole JC, Bankier AT. Progressive 3q amplification consistently targets SOX2 in preinvasive squamouslung cancer. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182(1): 83–91.
- <sup>39</sup> Yuan P, KadaraH, Behrens C. Sex determining regionY-Box 2 (SOX2) is a potential cell-lineage gene highly expressed in thepathogenesis of squamous cell carcinomas of the lung. *PLoS One.* 2010; 5(2): e9112.
- <sup>40</sup> Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(2): 244-85.
- <sup>41</sup> William D. Travis. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6(2): 244-85.
- <sup>42</sup> Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 1<sup>a</sup> Ed. Lyon: IARC Press; 2004.
- <sup>43</sup> Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB et al; WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10(9): 1243-60.
- <sup>44</sup> Rice TW, Murthy SC, Mason DP, Blackstone EH. A cancer staging primer: Lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139: 826-9.
- <sup>45</sup> Goldstraw P, Crowley J, Chansky K. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007; 2(8): 706–714.
- <sup>46</sup> Altekruse SFKC, Krapcho M, Neyman N. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute, Bethesda, MD. 2010.



- 
- <sup>47</sup> Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer: Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60(3): 615–622.
- <sup>48</sup> Okada M, Koike T, Higashiyama M, Yamato Y, Kodama K, Tsubota N. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(4): 769–775.
- <sup>49</sup> Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal Lymph Node Dissection versus Mediastinal Lymph Node Sampling for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9(10): e109979.
- <sup>50</sup> Zhong W, Yang X, Bai J, Yang J, Manegold C, Wu Y. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008; 34(1): 187-95.
- <sup>51</sup> Wright G, Manser RL, Byrnes G. Surgery for non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2006; 61(13): 597–603.
- <sup>52</sup> Keller SM, Adak S, Wagner H, Johnson DH. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70(2): 358-65.
- <sup>53</sup> Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 30(5): 787–792.
- <sup>54</sup> De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32(1): 1– 8.
- <sup>55</sup> Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P; International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) staging committee. Complete resection of lung cancer surgery: Proposed definition. *Lung Cancer.* 2005; 49(1): 25–33.
- <sup>56</sup> International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(4): 351–60.
- <sup>57</sup> Winton TL, Livingston R, Johnson D. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352(25): 2589–97.
- <sup>58</sup> Butts CA, Ding K, Seymour L. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1): 29–34.

---

<sup>59</sup> Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ*. 1995; 311(7010): 899-909.

<sup>60</sup> Sedrakyan A, Van Der Meulen J, O'Byrne K. Postoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004; 128(3): 414–19.

<sup>61</sup> Hotta K, Matsuo K, Ueoka H. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected non-small-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004; 22(19): 3860–67.

<sup>62</sup> Waller D, Peake MD, Stephens RJ. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(1): 173–82.

<sup>63</sup> Scagliotti GV, Fossati R, Torri V. Adjuvant Lung Project Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(19): 1453–61.

<sup>64</sup> Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008; 26(31): 5043–5051.

<sup>65</sup> Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(9): 719-27.

<sup>66</sup> Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21): 3552–3559.

<sup>67</sup> Zhai H, Zhong W, Yang X, Wu YL. Neoadjuvant and adjuvant epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (ITK-EGFR) therapy for lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(1): 82-93.

<sup>68</sup> Janjigian YY, Park BJ, Zakowski MF. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(3): 569-75.

- 
- <sup>69</sup> Neal JW, Pennell NA, Govindan R, Lanuti M, Rosovsky RPG, Heist RS et al. The SELECT study: A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib in resected epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (CNMP). *J Clin Oncol*. 2012; 30 (15 suppl 20): 7010.
- <sup>70</sup> Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3320-6.
- <sup>71</sup> Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crino L et al. The Tarceva Radiant Investigator Group. A randomized, double-blind phase 3 trial of adjuvant erlotinib (E) versus placebo (P) following complete tumor resection with or without adjuvant chemotherapy in patients (pts) with stage IB-IIIA EGFR positive (IHC/FISH) non-small cell lung cancer (CNMP): RADIANT results. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (15 suppl 7501).
- <sup>72</sup> Wislez M, Barlesi F, Besse B, Mazières J, Merle P, Cadranel J et al. Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 TASTE. *J Clin Oncol*. 2014; 32(12): 1256-61.
- <sup>73</sup> CNMP Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014; 383(9928): 1561-71.
- <sup>74</sup> Wang Q, Wang H, Li P. Erlotinib-based perioperative adjuvant therapy for a case of unresectable stage IIIA (N2) nonsmall cell lung cancer. *Am J Med Sci*. 2010; 340(4): 321-5.
- <sup>75</sup> Kappers I, Klomp HM, Burgers JA. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(25): 4205-7.
- <sup>76</sup> Takamochi K, Suzuki K, Sugimura H. Surgical resection after gefitinib treatment in patients with lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor gene mutation. *Lung Cancer*. 2007; 58(1): 149-55.
- <sup>77</sup> Shen H, Zhong X, Ge XQ. Surgical resection of lung adenocarcinoma without EGFR mutation after neoadjuvant gefitinib treatment. *Clin Respir J*. 2010; 4(3): 192-3.
- <sup>78</sup> Lara-Guerra H, Chung CT, Schwock J. Histopathological and immunohistochemical features associated with clinical response to neoadjuvant gefitinib therapy in early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012; 76(2): 235-41.

- 
- <sup>79</sup> Lara-Guerra H, Waddell TK, Salvarrey MA. Phase II study of preoperative gefitinib in clinical stage I nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6229-36.
- <sup>80</sup> Schaake EE, Kappers I, Codrington HE. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(22): 2731-8.
- <sup>81</sup> Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(19): 6298-6303.
- <sup>82</sup> Cécile le Péchoux. Role of Postoperative Radiotherapy in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Reassessment Based on New Data. *The Oncologist*. 2011; 16(5): 672–681.
- <sup>83</sup> Van Houtte P, Rocmans P, Smets P. Postoperative radiation therapy in lung cancer: A controlled trial after resection of curative design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980; 6(8): 983–986.
- <sup>84</sup> Philips P, Rocmans P, Vanderhoeft P. Post-operative radiotherapy after pneumonectomy: Impact of modern treatment facilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 27(3): 525–529.
- <sup>85</sup> Trodella L, Granone P, Valente S. Adjuvant radiotherapy in non-small cell lung cancer with pathological stage I: Definitive results of a phase III randomized trial. *Radiother Oncol*. 2002; 62(1): 11–19.
- <sup>86</sup> The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med*. 1986; 315(22): 1377–1381.
- <sup>87</sup> Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NM. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: A multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1–2, N1–2, M0 disease. *Br J Cancer*. 1996; 74(4): 632–639.
- <sup>88</sup> Dautzenberg B, Arriagada R, Chammard AB. A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement des Cancers Bronchiques. Cancer*. 1999; 86(2): 265–273.

- 
- <sup>89</sup> Feng QF, Wang M, Wang LJ. A study of postoperative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: A randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 47(4): 925–929.
- <sup>90</sup> PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in nonsmall-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet.* 1998; 352(9124): 257–263.
- <sup>91</sup> Keller SM, Adak S, Wagner H. Eastern Cooperative Oncology Group. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2000; 343(17): 1217–1222.
- <sup>92</sup> Arriagada R, Auperin A, Burdett S. CNMP Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010; 375(9722): 1267–1277.
- <sup>93</sup> Moretti L, Yu DS, Chen H, Carbone DP, Johnson DH, Keedy VL. Prognostic Factors for Resected Non-Small Cell Lung Cancer with pN2 Status: Implications for Use of Postoperative Radiotherapy. *The Oncologist.* 2009; 14(11): 1106–1115.
- <sup>94</sup> Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(17): 1210–1215.
- <sup>95</sup> Rosell R, Gomez Codina J, Camps C. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1994; 330(3): 153-158.
- <sup>96</sup> Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F et al. Randomized Controlled Trial of Resection Versus Radiotherapy After Induction Chemotherapy in Stage IIIA-N2 Non – Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(6): 442 – 50.
- <sup>97</sup> Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(13): 2181-2190.
- <sup>98</sup> Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non–small-cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol.* 2008; 26(35): 5755-5760.

- 
- <sup>99</sup> Vokes E, Herdorn J, Kelley M. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*. 2007; 25(13): 1698-1704.
- <sup>100</sup> Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 187-99.
- <sup>101</sup> Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R et al. Final Results of Phase III Trial in Regionally Advanced Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer. *CHEST*; 2000; 117(2): 358–364.
- <sup>102</sup> Blumenschein GR Jr, Paulus R, Curran WJ. Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIA/B nonsmall-cell lung cancer: RTOG 0324. *J Clin Oncol*. 2011; 29(17): 2312–2318.
- <sup>103</sup> Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 187-99.
- <sup>104</sup> Zhong Ch, Liu H, Jiang L, Zhang W, Yao F. Chemotherapy Plus Best Supportive Care versus Best Supportive Care in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS ONE*. 2013; 8(3): e58466.
- <sup>105</sup> Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6251–66.
- <sup>106</sup> Schiller JH, Harrington D, Belani CP. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92-98.
- <sup>107</sup> Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M. Phase III randomized trial comparing three-platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002; 20(21): 4285-429.
- <sup>108</sup> Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced

---

non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(13): 3210-3218.

<sup>109</sup> Fossella F, Pereira JR, von Pawel J. Randomized, multinational, phase III study of Docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(16): 3016-3024.

<sup>110</sup> Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21): 3543–51.

<sup>111</sup> Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009; 374(9699): 1432–40.

<sup>112</sup> Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 247–55.

<sup>113</sup> Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18(10): 2095-2103.

<sup>114</sup> Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9): 1589-1597.

<sup>115</sup> Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(2): 123-32.

<sup>116</sup> Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M et al. LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2): 143-55.

<sup>117</sup> Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy

---

(REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384(9944): 665-73.

<sup>118</sup>Sandler A, Gray R, Perry MC. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(24): 2542–2550.

<sup>119</sup>Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22(11): 2184–2191.

<sup>120</sup>Reck M, von Pawel J, Zatloukal P. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*. 2010; 21(9): 1804–1809.

<sup>121</sup> Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(8): 733-40.

<sup>122</sup> Lynch TJ Jr, Spigel DR, Brahmer J, Fischbach N, Garst J, Jahanzeb M et al. The ARIES Study Investigators. Safety and Effectiveness of Bevacizumab-Containing Treatment for Non–Small-Cell Lung Cancer: Final Results of the ARIES Observational Cohort Study. *J Thorac Oncol*. 2014; 9(9): 1332–1339.

<sup>123</sup> Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C et al. Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013; 31(24): 3004-3011.

<sup>124</sup> Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR et al. PointBreak: A Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab Versus Paclitaxel Plus Carboplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Bevacizumab in Patients With Stage IIIB or IV Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(34): 4349-57 .

<sup>125</sup> Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with



---

bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3926-34.

<sup>126</sup> Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962; 237: 1555–1562.

<sup>127</sup> Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008; 358(11): 1160–1174.

<sup>128</sup> Milas L, Fan Z, Andratschke NH, Ang KK. Epidermal growth factor receptor and tumor response to radiation: in vivo preclinical studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58(3): 966–971.

<sup>129</sup> Raparia K, Villa C, DeCamp MM, Patel JD, Mehta MP. Molecular profiling in non-small cell lung cancer: a step toward personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med*. 2013; 137(4): 481-91.

<sup>130</sup> Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003; 21(20): 3798–3807.

<sup>131</sup> Paez JG, Janne PA, Lee JC. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304(5676): 1497–1500.

<sup>132</sup> Tang X, Shigematsu H, Bekele BN. EGFR tyrosine kinase domain mutations are detected in histologically normal respiratory epithelium in lung cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(17): 7568– 7572.

<sup>133</sup> Centeno I, Blay P, Santamaria I. Germ-line mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR) are rare but may contribute to oncogenesis: a novel germ-line mutation in EGFR detected in a patient with lung adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2011; 11: 172.

<sup>134</sup> Lynch TJ, Bell DW, Sordella R. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004; 350 (21): 2129– 2139.

<sup>135</sup> Toschi L, Cappuzzo F. Understanding the new genetics of responsiveness to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2007; 12(2): 211– 220.

<sup>136</sup> Lee JK, Park HS, Kim DW. Comparative analyses of overall survival in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive and matched wild-type advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2012; 118(14): 3579–3586.

- 
- <sup>137</sup> Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer*. 2010; 126(3): 651– 655
- <sup>138</sup> Yuan S, Yu SL, Chen HY. Clustered genomic alterations in chromosome 7p dictate outcomes and targeted treatment responses of lung adenocarcinoma with EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29(25): 3435–42.
- <sup>139</sup> Shigematsu H, Lin L, Takahashi T. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(5): 339–346.
- <sup>140</sup> Shim HS, Lee da H, Park EJ, Kim SH. 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. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135(8): 1329– 1334.
- <sup>141</sup> Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol*. 2005; 23(31): 8081–8092.
- <sup>142</sup> Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in K-RAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005; 23(14): 5900–5909.
- <sup>143</sup> Sonobe M, Kobayashi M, Ishikawa M. Impact of K-RAS and EGFR gene mutations on recurrence and survival in patients with surgically resected lung adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 (Suppl 3): S347–S354.
- <sup>144</sup> Kim YT, Seong YW, Jung YJ, Jeon YK, Park IK, Kang CH et al. The Presence of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene Is Not a Prognostic Factor for Long-Term Outcome after Surgical Resection of Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013; 8(2): 171–178.
- <sup>145</sup> Carey KD, Garton AJ, Romero MS. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res*. 2006; 66(7): 8163–8171.
- <sup>146</sup> Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X: K-RAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-smallcell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(15): 2890– 2896.

- 
- <sup>147</sup> Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-51.
- <sup>148</sup> Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier T. Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell lung cancer: a phase II study. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20 Pt 1): 6049–6055.
- <sup>149</sup> Akerley W, Boucher KM, Bentz JS, Arbogast K, Walters T. A phase II study of erlotinib as initial treatment for patients with stage IIIB–IV nonsmall cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4(13): 214–219.
- <sup>150</sup> Hesketh PJ, Chansky K, Wozniak AJ. Southwest Oncology Group phase II trial (S0341) of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced nonsmall cell lung cancer and a performance status of 2. *J Thorac Oncol.* 2008; 3(24): 1026–1031.
- <sup>151</sup> Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2008; 26(5): 863–869.
- <sup>152</sup> Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol.* 2003; 15; 21(12): 2237-46. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2004; 1; 22(23): 4863.
- <sup>153</sup> Kris M, Natale R, Herbst R, Lynch T, Prager D, Belani C et al. Efficacy of Gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 290(16): 2149-58.
- <sup>154</sup> Thatcher N, Chang A, Parikh P. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(16): 1527–1537.
- <sup>155</sup> Mok TS, Wu YL, Thongprasert S. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009; 361(10): 947–957.
- <sup>156</sup> Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011; 12(8): 735-42.

- 
- <sup>157</sup> Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(5): 121–128.
- <sup>158</sup> Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010; 362(25): 2380–2388.
- <sup>159</sup> Rosell R, Carcereny E, Gervais R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, openlabel, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 239–246.
- <sup>160</sup> Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F. Somatic EGFR mutation and gene copy gain as predictive biomarkers for response to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(2): 291–303.
- <sup>161</sup> Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA. Impact of epidermal growth factor receptor and K-RAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(11): 5267–5273.
- <sup>162</sup> Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011; 29(21): 2866-74.
- <sup>163</sup> Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013; 31(27): 3327-3334.
- <sup>164</sup> Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 521–529.
- <sup>165</sup> Zhang L, Ma S, Song X. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8): 466–475.

- 
- <sup>166</sup> Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist*. 2012; 17(3): 863–870.
- <sup>167</sup> Ebi N, Semba H, Tokunaga SJ. A phase II trial of gefitinib monotherapy in chemotherapy-naïve patients of 75 years or older with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(7): 1166–1171.
- <sup>168</sup> Asami K, Koizumi T, Hirai K. Gefitinib as first-line treatment in elderly epidermal growth factor receptor-mutated patients with advanced lung adenocarcinoma: results of a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Clin Lung Cancer*. 2011; 12(23): 387–392.
- <sup>169</sup> National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer versión 1.2016 [Internet] [Acceso 7 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- <sup>170</sup> Mok TS, Wu YL, Thongprasert S. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361(35): 947–957.
- <sup>171</sup> Gridelli C, Butts C, Ciardiello F. An international, multicenter, randomized phase III study of first-line erlotinib followed by second-line cisplatin/gemcitabine versus first-line cisplatin/gemcitabine followed by second-line erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer: treatment rationale and protocol dynamics of the TORCH trial. *Clin Lung Cancer*. 2008; 9(7): 235–238.
- <sup>172</sup> Thomas M, Reuss A, Fischer JR. Innovations: Randomized phase II trial of erlotinib (E)/bevacizumab (B) compared with cisplatin (P)/gemcitabine (G) plus B in first-line treatment of advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (CNMP). *J Clin Oncol*. 2011; 29(suppl); abstr 7504.
- <sup>173</sup> Giaccone G, Herbst RS, Manegold C. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 777–784.
- <sup>174</sup> Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 785–794.
- <sup>175</sup> Janne PA, Wang X, Socinski MA. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with

---

advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(22): 2063–2069.

<sup>176</sup> Bean J, Riely GJ, Balak M. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors associated with a novel T854A mutation in a patient with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(22): 7519–7525.

<sup>177</sup> Yang JC, Shih JY, Su WC. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(7): 539–548.

<sup>178</sup> Li D, Ambrogio L, Shimamura T. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008; 27(6): 4702–4711.

<sup>179</sup> Miller VA, Hirsh V, Cadranel J. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(21): 528–538.

<sup>180</sup> Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(9): 3543–3551.

<sup>181</sup> Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2): 213–22.

<sup>182</sup> Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Lonati V, Barni S. Relationship between skin rash and outcome in non-small-cell lung cancer patients treated with anti-EGFR tyrosine kinase inhibitors: a literature-based meta-analysis of 24 trials. *Lung Cancer*. 2012; 78(16): 8–15.

<sup>183</sup> Perez-Soler R, Delord JP, Halpern A. HER1/EGFR inhibitor-associated rash: future directions for management and investigation outcomes from the HER1/EGFR inhibitor rash management forum. *Oncologist*. 2005;10(8): 345–356.

<sup>184</sup> Hirsh V. Managing treatment-related adverse events associated with EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2011; 18(3): 126–138.

<sup>185</sup> Ren S, Li Y, Li W. Fatal asymmetric interstitial lung disease after erlotinib for lung cancer. *Respiration*. 2012; 84(27): 431–435.

- 
- <sup>186</sup> Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE Investigator Group. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(25): 5892-9.
- <sup>187</sup> Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25(12): 1545-52.
- <sup>188</sup> Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 777-84.
- <sup>189</sup> Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004; 22(5): 785-94.
- <sup>190</sup> Mok TS, Wu YL, Yu CJ, Zhou C, Chen YM, Zhang L et al. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(30): 5080-7.
- <sup>191</sup> Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(8): 777-86.
- <sup>192</sup> Schuler M, Chih-Hsin Yang J. Continuation of afatinib beyond progression: Results of a randomized, open-label, Phase III trial of afatinib plus paclitaxel versus investigator's choice chemotherapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) progressed on erlotinib/gefitinib and afatinib: LUX-Lung 5. *J Clin Oncol*. 2014; 32(suppl; abstr 8019).
- <sup>193</sup> Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005; 366(9496): 1527-37.
- <sup>194</sup> Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008; 372(9652): 1809-18.

- 
- <sup>195</sup> Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliuskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C et al. Efficacy and safety of Erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3): 300-8.
- <sup>196</sup> Garassino MC, Martelli O, Brogginini M, Farina G, Veronese S, Rulli E et al, TAILOR trialists. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10): 981-8.
- <sup>197</sup> Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014; 32(18): 1902-8.
- <sup>198</sup> Lee J, Hahn S, Kim D. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors vs Conventional Chemotherapy in Non–Small Cell Lung Cancer Harboring Wild-Type Epidermal Growth Factor Receptor: A Meta-analysis. *JAMA.* 2014; 311(14): 1430-1437.
- <sup>199</sup> Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer.* 2014; 85(1): 66-73.
- <sup>200</sup> Li N, Yang L, Ou W, Zhang L, Zhang S. Meta-Analysis of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Compared with Chemotherapy as Second-Line Treatment in Pretreated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS ONE.* 2014; 9(7): e102777.
- <sup>201</sup> Zhang L, Ma S, Song X, Han B, Cheng Y, Huang C et al; INFORM investigators. Gefitinib versus placebo as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (INFORM; C-TONG 0804): a multicentre, double-blind randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 466-75.
- <sup>202</sup> Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Szczesna A. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11(7): 521–529.
- <sup>203</sup> Johnson BE, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, Hainsworth J, Kasubhai S, Kressel B et al. ATLAS: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIIB trial comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib, after completion of chemotherapy, with



---

bevacizumab for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(31): 3926-34.

<sup>204</sup> Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377(9780): 1846-54.

<sup>205</sup> Pirker R, Pereira JR, Szczesna A. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009; 373(9674): 1525–1531.

<sup>206</sup> Hellmann MD, Chaft JE, William WN Jr. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8): 42-50.

<sup>207</sup> O’Flaherty JD, Gray S, Richard D. Circulating tumour cells, their role in metastasis and their clinical utility in lung cancer. *Lung Cancer*. 2012; 76(17): 19-25.

<sup>208</sup> Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2007;58(22): 95-103.

<sup>209</sup> Wendel M, Bazhenova L, Boshuizen R. Fluid biopsy for circulating tumor cell identification in patients with early-and late-stage non-small cell lung cancer: a glimpse into lung cancer biology. *Phys Biol*. 2012; 9(1): 016005.

<sup>210</sup> Oxnard GR, Arcila ME, Chmielecki J. New strategies in overcoming acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(2): 5530–5537.

<sup>211</sup> Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; 105(28): 2070–2075.

<sup>212</sup> Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005; 352(8), 786-792.

<sup>213</sup> Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011; 23; 3(75): 75ra26.

- 
- <sup>214</sup> Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFRmutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(9): 1616-22.
- <sup>215</sup> Su KY, Chen HY, Li KC. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30(21): 433–440.
- <sup>216</sup> Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to ITK-EGFR therapy in 155 patients with EGFRmutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(9): 2240–2247.
- <sup>217</sup> Mink SR, Vashistha S, Zhang W. Cancer-associated fibroblasts derived from ITK-EGFRresistant tumors reverse EGFR pathway inhibition by ITK-EGFR. *Mol Cancer Res.* 2010; 8(12): 809–820.
- <sup>218</sup> Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov.* 2012; 2(10): 922–933.
- <sup>219</sup> Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or Erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(52): 20932-7.
- <sup>220</sup> Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007; 316(5827): 1039-43.
- <sup>221</sup> Eder JP, Shapiro GI, Appleman LJ, Zhu AX, Miles D, Keer H et al. A phase I study of foretinib, a multi-targeted inhibitor of c-Met and vascular endothelial growth factor receptor 2. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(13): 3507-16.
- <sup>222</sup> Zou HY, Li Q, Lee JH, Arango ME, McDonnell SR, Yamazaki S et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive antitumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res.* 2007; 67(9): 4408-17.
- <sup>223</sup> Toral-Barza L, Zhang WG, Huang X, McDonald LA, Salaski EJ, Barbieri LR et al. Discovery of lactoquinomycin and related pyranonaphthoquinones as potent and allosteric inhibitors of AKT/PKB: mechanistic involvement of AKT catalytic activation loop cysteines. *Mol Cancer Ther.* 2007; 6(11): 3028-38.

- 
- <sup>224</sup> Papa V, Tazzari PL, Chiarini F, Cappellini A, Ricci F, Billi AM et al. Proapoptotic activity and chemosensitizing effect of the novel Akt inhibitor perifosine in acute myelogenous leukemia cells. *Leukemia*. 2008; 22(1): 147-60.
- <sup>225</sup> Mandal M, Kim S, Younes MN, Jasser SA, El-Naggar AK, Mills GB et al. The Akt inhibitor KP372-1 suppresses Akt activity and cell proliferation and induces apoptosis in thyroid cancer cells. *Br J Cancer*. 2005; 92(10): 1899-905.
- <sup>226</sup> Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2005; 65(6): 1642–1646.
- <sup>227</sup> Nakamura H, Kawasaki N, Taguchi M, Kabasawa K. Association of HER2 overexpression with prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2005; 103(18): 1865–1873.
- <sup>228</sup> Sergina NV, Rausch M, Wang D. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature*. 2007; 445(36): 437–441.
- <sup>229</sup> Soda M, Choi YL, Enomoto M. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007; 448(7153): 561–566.
- <sup>230</sup> Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008; 3(8): 13–17.
- <sup>231</sup> Wong DW, Leung EL, So KK. University of Hong Kong Lung Cancer Study Group. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and K-RAS. *Cancer*. 2009; 115(39): 1723–1733.
- <sup>232</sup> Boland JM, Erdogan S, Vasmataz G. Anaplastic lymphoma kinase immunoreactivity correlates with ALK gene rearrangement and transcriptional upregulation in non-small cell lung carcinomas. *Hum Pathol*. 2009; 40(7): 1152–1158.
- <sup>233</sup> Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(15): 5216–5223.
- <sup>234</sup> Takahashi T, Sonobe M, Kobayashi MI. Clinicopathologic features of nonsmall-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(21): 889–897.
- <sup>235</sup> Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):1011-9.

- 
- <sup>236</sup> Kim D-W, Ahn M-J, Shi Y, de Pas TM, Yang PC, Riley GJ, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (CNMP). *J Clin Oncol*. 2012; 30(15 Suppl): 7533 abstract.
- <sup>237</sup> Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368 (25): 2385-94.
- <sup>238</sup> Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 371 (23): 2167-77.
- <sup>239</sup> Katayama R, Shaw AT, Khan TM. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med*. 2012; 4(120): 120ra17.
- <sup>240</sup> Marsilje TH, Pei W, Chen B. Synthesis, structure-activity relationships, and in vivo efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor 5-chloro-N2-(2-isopropoxy-5-methyl-4-(piperidin-4-yl)phenyl)-N4-(2-(isopropylsulfonyl)phenyl)pyrimidine-2,4-diamine (LDK378) currently in phase 1 and phase 2 clinical trials. *J Med Chem*. 2013; 56(27): 5675–5690.
- <sup>241</sup> Friboulet L, Li N, Katayama R. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discovery*. 2013; 4 (12): 1–12.
- <sup>242</sup> Shaw AT, Kim D-W, Mehra R. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014; 370(13): 1189–1197.
- <sup>243</sup> Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL. Mechanisms of resistance to crizotinib in ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 18(26): 1472–1482.
- <sup>244</sup> Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(7): 590-598.
- <sup>245</sup> Ou SH, Gadgeel S, Chiappori A. Safety and efficacy analysis of alectinib (CH5424802/RO5424802) in anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (CNMP) patients who have failed crizotinib in a dose-finding phase I study (AF-002JG, NCT01588028). Abstract 44 LBA. Presentado en: European Cancer Congress, Amsterdam, Holanda, 27 de Septiembre-1 de Octubre de 2013.
- <sup>246</sup> Molina JR, Adjei AA. The Ras/Raf/MAPK pathway. *J Thorac Oncol*. 2006; 1(1):7–9.

- 
- <sup>247</sup> Cox AD, Der CJ. The dark side of Ras: regulation of apoptosis. *Oncogene*. 2003; 22(56): 8999–9006.
- <sup>248</sup> Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-RAS mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999 ;91(23): 2032–2038.
- <sup>249</sup> Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A, Kannio A. Lung cancer and past occupational exposure to asbestos. Role of p53 and K-RAS mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999; 20(4): 667–674.
- <sup>250</sup> Wang YC, Lee HS, Chen SK, Yang SC, Chen CY. Analysis of K-RAS gene mutations in lung carcinomas: correlation with gender, histological subtypes, and clinical outcome. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998; 124(9): 517–522.
- <sup>251</sup> Lung ML, Wong M, Lam WK. Incidence of ras oncogene activation in lung carcinomas in Hong Kong. *Cancer*. 1992; 70(4): 760–763.
- <sup>252</sup> Cho JY, Kim JH, Lee YH. Correlation between K-RAS gene mutation and prognosis of patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 1997; 79(3): 462–467.
- <sup>253</sup> Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O. K-RAS oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990; 323(9): 561–565.
- <sup>254</sup> Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M. Prospective molecular marker analyses of EGFR and K-RAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29(31): 4113–4120.
- <sup>255</sup> Riely GJ, Marks J, Pao W. K-RAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6(2): 201–205.
- <sup>256</sup> Adjei AA, Cohen RB, Franklin W. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral, small-molecule mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886) in patients with advanced cancers. *J Clin Oncol*. 2008; 26(13): 2139-46.
- <sup>257</sup> Hainsworth JD, Cebotaru CL, Kanarev V. A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. *J Thorac Oncol*. 2010; 5(11): 1630-6.
- <sup>258</sup> Holt SV, Logié A, Odedra R. The MEK1/2 inhibitor, selumetinib (AZD6244; ARRY-142886), enhances antitumour efficacy when combined with conventional

---

chemotherapeutic agents in human tumour xenograft models. *Br J Cancer*. 2012; 106(27): 858-66.

<sup>259</sup> Davies BR, Logie A, McKay JS. AZD6244 (ARRY142886), a potent inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase ½ kinases: mechanism of action in vivo, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, and potential for combination in preclinical models. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6(19): 2209-19.

<sup>260</sup> Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C et al. Selumetinib plus Docetaxel for K-RAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(1): 38-47.

<sup>261</sup> Blumenschein GR Jr, Smit EF, Planchard D, Kim DW, Cadranel J, De Pas T et al. A randomized phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib (GSK1120212) compared with docetaxel in K-RAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2015; 26(5): 894-901.

<sup>262</sup> Goldman JW, Shi P, Reck M, Paz-Ares L, Koustenis A, Hurt KC. Treatment Rationale and Study Design for the JUNIPER Study: A Randomized Phase III Study of Abemaciclib With Best Supportive Care Versus Erlotinib With Best Supportive Care in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer With a Detectable K-RAS Mutation Whose Disease Has Progressed After Platinum-Based Chemotherapy. *Clin Lung Cancer*. 2015. pii: S1525-7304(15)00190-4.

<sup>263</sup> Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8(5): 467-77.

<sup>264</sup> Grosso J, Horak CE, Inzunza D, Cardona DM, Simon JS, Gupta AK et al. Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). *J Clin Oncol*. 2013; 31(suppl): abstract 3016.

<sup>265</sup> Nirschl CJ, Drake CG. Molecular pathways: coexpression of immune checkpoint molecules: signaling pathways and implications for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(13): 4917-24.

<sup>266</sup> Velcheti V, Schalper K, Carvaja D, Anagnostou V, Syrigos K, Sznol M et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest*. 2014; 94(3): 107-16.

- 
- <sup>267</sup> Yang C, Lin M, Chang Y, Wu C, Yang P. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes. *Eur J Cancer*. 2014; 50(3): 1361–9.
- <sup>268</sup> Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12(21): 252–264.
- <sup>269</sup> Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC. Tumor B7-1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res*. 2006; 66(18): 3381–3385.
- <sup>270</sup> Hino R, Kabashima K, Kato Y. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 2010; 116(28): 1757–1766.
- <sup>271</sup> Nomi T, Sho M, Akahori T. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(9): 2151–2157.
- <sup>272</sup> Mu C, Huang J, Chen Y, Chen C, Zhang X. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol*. 2011; 28(17): 682–8.
- <sup>273</sup> Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25(5): 1935–40.
- <sup>274</sup> Chen Y, Mu C, Huang J. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. *Tumori*. 2012; 98(17): 751–5.
- <sup>275</sup> Sorenson S, Zhou W, Dolled-Filhart M, Georgsen J, Wang Z, Emancipator K, et al. PD-L1 expression and survival among advanced non-small cell lung cancer (CNMP) patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014; 25(4): 426–70.
- <sup>276</sup> Velcheti V, Schalper KA, Carvajal DE, Anagnostou VK, Syrigos KN, Sznol M et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer. *Lab Invest*. 2014; 94(1): 107-16.
- <sup>277</sup> Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(32): 2443–2454.

- 
- <sup>278</sup> Soria JC, Cruz C, Bahleda R, Delord JP, Horn L, Herbst RS et al. Clinical activity, safety and biomarkers of PD-L1 blockade in non-small cell lung cancer (CNMP): additional analyses from a clinical study of the engineered antibody MPDL3280A (anti-PDL1). *Eur J Cancer*. 2013; 49(suppl): abstract 3408.
- <sup>279</sup> Akbay EA, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha JH, Christensen CL et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov*. 2013; 3(14): 1355–1363.
- <sup>280</sup> Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular pathways: next-generation immunotherapy-inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(7): 6580–6587.
- <sup>281</sup> D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 2015; 112 (1): 95-102.
- <sup>282</sup> Afreen S, Dermime S. The immunoinhibitory B7-H1 molecule as a potential target in cancer: killing many birds with one stone. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2014 (7): 1–17.
- <sup>283</sup> Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014; 25 (10): 1935-40.
- <sup>284</sup> Cooper WA, Tran T, Vilain RE, Madore J, Selinger CI, Kohonen-Corish M et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-small cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2015; 89(2): 181-188.
- <sup>285</sup> Boland JM, Kwon ED, Harrington SM, Wampfler JA, Tang H, Yang P, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer*. 2013; 14(11): 157–63.
- <sup>286</sup> Sandip Pravin Patel and Razelle Kurzrock. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015; 14(4): 847-856.
- <sup>287</sup> Jia M, Feng W, Kang S, Zhang Y, Shen J, He J et al. Evaluation of the efficacy and safety of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibody in the treatment of non-small cell lung cancer (CNMP): a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2015; 7(3): 455-61.
- <sup>288</sup> Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with



---

advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2015; Mar; 16(3): 257-65.

<sup>289</sup> Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123-35.

<sup>290</sup> Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627-39.

<sup>291</sup> Anti-PDL1 (MPDL3280A). Genentech Inc. Disponible en: <http://www.biooncology.com/pipeline-molecules/anti-pdl1>. [Acceso 11 de Noviembre de 2015].

<sup>292</sup> Brahmer JR, Horn L, Antonia SJ. Clinical activity and safety of anti-PD1 (BMS-936558, MDX-1106) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (CNMP). *J Clin Oncol.* 2012; 30: abstr 7509.

<sup>293</sup> Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228-47.

<sup>294</sup> Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014 May 21;311(19):1998-2006.

<sup>295</sup> Somaiah N, Fidler MJ, Garrett-Mayer E, Wahlquist A, Shirai K, Buckingham L et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations are exceptionally rare in thyroid transcription factor (TTF-1)-negative adenocarcinomas of the lung. *Oncoscience.* 2014 Aug 7;1(8):522-8.

<sup>296</sup> Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011 May;24(5):653-64.

<sup>297</sup> Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC et al. Predictive value of the international association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 1;32(22):2357-64.

---

<sup>298</sup> Mäkinen JM, Laitakari K, Johnson S, Mäkitaro R, Bloigu R, Lappi-Blanco E et al. Nonpredominant lepidic pattern correlates with better outcome in invasive lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2015 Oct 17. pii: S0169-5002(15)30083-0.