

# TREBALL FI DE GRAU

GRAU MEDICINA



## **ANÀLISI DESCRIPTIU DE LES MUTACIONS PREDOMINANTS EN PACIENTS AMB CÀNCER DE PULMÓ NO MICROCÍTIC:**

Estudi en una mostra d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Sant Joan de  
Reus

Alumna, *M<sup>a</sup> Dolors Gil Higuera*

Dirigit per *PhD, MD. David Parada Domínguez*

Servei d'Anatomia Patològica, HUSJR

i

Amb la col·laboració de *MD. Marià Carulla Aresté*

Servei d'Epidemiologia i Prevenció del Càncer, HUSJR

A Gener de 2025, Reus.

## ÍNDEX

<b>RESUM / RESUMEN / SUMMARY.....</b>	<b>4</b>
<b>1.INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologia .....	9
1.2 Patogènesi .....	9
1.3 Factors de risc.....	10
1.4 Simptomatologia.....	10
1.5 Diagnòstic .....	11
1.6 Classificació histopatològica.....	12
1.7 Tractament.....	13
<b>2. HIPÒTESI I OBJECTIUS.....</b>	<b>16</b>
2.1 Hipòtesi .....	16
2.2 Objectius .....	16
2.2.1 General .....	16
2.2.2 Específic .....	16
<b>3. MATERIAL I MÈTODES.....</b>	<b>17</b>
3.1 Disseny de l'estudi.....	17
3.2 Variables de l'estudi .....	18
3.3 Anàlisi estadística .....	18
3.4 Consideracions ètiques.....	18
3.5 Limitacions de l'estudi.....	19
<b>4. RESULTATS.....</b>	<b>20</b>
4.1 Anàlisi descriptiu i bivariant .....	20
<b>5. DISCUSSIÓ.....</b>	<b>28</b>
<b>6. CONCLUSIONS .....</b>	<b>30</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>32</b>
<b>8. ANNEX.....</b>	<b>34</b>

## INDEX TAULES

<b>TAULA 1.</b> Sexe dels pacients amb Carcinoma no microcític de pulmó .....	<b>18</b>
<b>TAULA 2.</b> Edat dels pacients amb Carcinoma no microcític de pulmó .....	<b>19</b>
<b>TAULA 3.</b> Agrupació per edats dels pacients .....	<b>19</b>
<b>TAULA 4.</b> Diagnòstic histopatològic dels casos .....	<b>19</b>
<b>TAULA 5.</b> Proporció de tumor en la mostra per a NGS .....	<b>20</b>
<b>TAULA 6.</b> Concentracions de d'ADN i ARN en les mostres .....	<b>20</b>
<b>TAULA 7.</b> Resultats de la seqüenciació de nova generació (NGS) .....	<b>21</b>
<b>TAULA 8.</b> Taula de contrast entre el diagnòstic histopatològic i sexe .....	<b>22</b>
<b>TAULA 9.</b> Taula de contrast entre el diagnòstic histopatològic i grup d'edat .....	<b>23</b>
<b>TAULA 10.</b> Comparació edat mitjana segons diagnòstic histopatològic .....	<b>23</b>
<b>TAULA 11.</b> Taula de contrast entre les variables accionables i el sexe .....	<b>24</b>
<b>TAULA 12.</b> Taula de contrast entre les variables accionables i els grups d'edat .....	<b>25</b>
<b>TAULA 13.</b> Comparació edat mitjana segons variables accionables .....	<b>26</b>
<b>TAULA 14.</b> Taula de contrast entre diagnòstic histopatològic i variables accionables ..	<b>27</b>

## RESUM

---

**INTRODUCCIÓ.** El càncer de pulmó representa una de les principals causes de mortalitat per càncer en els països desenvolupats. Si es parla d'incidència i pronòstic resulta essencial conèixer, a través d'estudis científics, els mecanismes genòmics implicats en el carcinoma de pulmó de cèl·lules no petites per personalitzar els tractaments.

**OBJECTIUS.** Analitzar les característiques demogràfiques, clínico-patològiques i moleculars dels pacients amb carcinoma de pulmó de cèl·lules no petites, posant èmfasi en les alteracions genètiques identificades mitjançant la *Next Generation Sequence* i les seves implicacions diagnòstiques i terapèutiques. Entre els objectius específics s'inclouen la caracterització de la distribució per sexe i edat, l'avaluació de la proporció tumoral i qualitat de les mostres, i la identificació de les alteracions genètiques més prevalents.

**MATERIAL I MÈTODES.** Estudi observacional retrospectiu basat en la revisió de 206 informes histopatològics de pacients amb carcinoma de pulmó de cèl·lules no petites al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Sant Joan de Reus. Es van analitzar mostres consecutives entre abril de 2022 i juliol de 2024, recollint variables sociodemogràfiques, clíniques i moleculars, incloent-hi les alteracions detectades per *Next Generation Sequence*. L'anàlisi estadística va utilitzar proves de  $\chi^2$  i ANOVA per a comparar variables contínues i categòriques, amb PSPP com a programari.

**RESULTATS I DISCUSSIÓ.** Dels 206 informes histopatològics de pacients amb carcinoma de pulmó de cèl·lules no petites, finalment es van seleccionar 201 després d'excloure els casos que no complien els criteris d'inclusió. El 63,2% dels pacients són homes i l'edat mitjana és de 68,18 anys, amb una clara predominança d'adenocarcinomes (87,6%). Les mostres tumorals presenten una proporció tumoral mitjana del 44,35% i concentracions mitjanes d'ADN i ARN de 18,15 ng/ $\mu$ L i 23,35 ng/ $\mu$ L, respectivament. La *Next Generation Sequence* va identificar alteracions accionables en un 37,3% dels casos, sent més prevalents les mutacions en *KRAS*, *EGFR* i *MET*. *EGFR* destaca en dones (18,9%) i majors de 65 anys (11,6%). Tot i la utilitat de la *Next Generation Sequence* per a teràpies personalitzades, la qualitat de les mostres i la manca de dades clíniques limiten l'aplicabilitat de l'estudi.

## RESUMEN

---

**INTRODUCCIÓN.** El cáncer de pulmón representa una de las principales causas de mortalidad por cáncer en los países desarrollados. Si se habla de incidencia y pronóstico resulta esencial conocer, a través de estudios científicos, los mecanismos genómicos implicados en el cáncer de pulmón de células no pequeñas para personalizar los tratamientos.

**OBJETIVOS.** Analizar las características demográficas, clínico-patológicas y moleculares de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, prestando atención en las alteraciones genéticas identificadas mediante *Next Generation Sequence* y sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Entre los objetivos específicos se incluyen la caracterización de la distribución por sexo y edad, la evaluación de la proporción tumoral y calidad de las muestras, y la identificación de las alteraciones genéticas más prevalentes.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio observacional retrospectivo basado en la revisión de 206 informes histopatológicos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital San Juan de Reus. Se analizaron muestras entre abril de 2022 y julio de 2024, recogiendo variables sociodemográficas, clínicas y moleculares, incluyendo las alteraciones detectadas por la *Next Generation Sequence*. El análisis estadístico utilizó pruebas de  $\chi^2$  y ANOVA para comparar variables continuas y categóricas, con PSPP como software.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN.** De los 206 informes histopatológicos de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas finalmente se seleccionaron 201 después de excluir casos que no cumplían los criterios de inclusión. El 63,2% de los pacientes son hombres y la edad media es de 68,18 años, con una clara predominancia de adenocarcinomas (87,6%). Las muestras tumorales presentan una proporción media del 44,35% y concentraciones medias de ADN y ARN de 18,15 ng/ $\mu$ L y 23,35 ng/ $\mu$ L, respectivamente. La *Next Generation Sequence* identificó alteraciones accionables en un 37,3% de los casos, siendo las más prevalentes *KRAS*, *EGFR* y *MET*. *EGFR* destaca en mujeres (18,9%) y mayores de 65 años (11,6%). Todo y la utilidad de la *Next Generation Sequence* para terapias personalizadas, la calidad de las muestras y la carencia de datos clínicos limitan la aplicabilidad.

## SUMMARY

---

**INTRODUCTION.** Lung cancer represents one of the leading causes of cancer-related mortality in developed countries. Regarding incidence and prognosis, it is essential to understand the genomic mechanisms involved in Non-Small Cell Lung Cancer through scientific studies to personalize treatments.

**OBJECTIVES.** To analyze the demographic, clinicopathological, and molecular characteristics of patients with Non-Small Cell Lung Cancer, emphasizing the genetic alterations identified by *Next Generation Sequence* and their diagnostic and therapeutic implications. Specific objectives include characterizing the distribution by sex and age, evaluating the tumor proportion and sample quality, and identifying the most prevalent genetic alterations.

**MATERIALS AND METHODS.** This retrospective observational study is based on the review of 206 histopathological reports of patients with Non-Small Cell Lung Cancer from the Pathological Anatomy Service of the Hospital San Juan de Reus. Consecutive samples were analyzed between April 2022 and July 2024, collecting sociodemographic, clinical, and molecular variables, including alterations detected by *Next Generation Sequence*. Statistical analysis used  $\chi^2$  tests and ANOVA to compare continuous and categorical variables, with PSPP as the software.

**RESULTS AND DISCUSSION.** Out of 206 histopathological reports of patients with Non-Small Cell Lung Cancer, 201 were ultimately selected after excluding cases that did not meet the inclusion criteria. Of the patients, 63.2% were men, with an average age of 68.18 years, and a clear predominance of adenocarcinomas (87.6%). Tumor samples showed a mean tumor proportion of 44.35% and average DNA and RNA concentrations of 18.15 ng/ $\mu$ L and 23.35 ng/ $\mu$ L, respectively. The *Next Generation Sequence* identified actionable alterations in 37.3% of cases, with *KRAS*, *EGFR*, and *MET* mutations being the most prevalent. *EGFR* alterations were particularly notable in women (18.9%) and individuals over 65 years old (11.6%). Despite the utility of *Next Generation Sequence* for personalized therapies, sample quality and the lack of clinical data limit its applicability.

## PARAULES CLAU / PALABRAS CLAVE / KEYWORDS

---

**CERCA EN CATALÀ.** Càncer de pulmó de cèl·lules no petites, Next Generation Sequence (NGS), Alteracions genètiques, Biomarcadors moleculars.

**BÚSQUEDA EN CASTELLANO.** Cáncer de pulmón de células no pequeñas, Next Generation Sequence (NGS), Alteraciones genéticas, Biomarcadores moleculares.

**SEARCH IN ENGLISH.** Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Next Generation Sequence (NGS), Genetic Alterations, Molecular Biomarkers.

## 1. INTRODUCCIÓ

---

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA

El càncer de pulmó és una de les principals causes de càncer a nivell mundial, amb un alt impacte en incidència i mortalitat. A **nivell mundial**, al 2023 segons *GLOBOCAN*, el càncer de pulmó continua sent una de les principals causes de mortalitat per càncer. Representa aproximadament un 12,4% de tots els casos de càncer diagnosticats a escala global, amb prop de 2,5 milions de nous casos. A més, és la causa principal de defuncions per càncer, amb unes 1,8 milions de morts anuals, el que suposa al voltant del 18,7% de les morts per càncer <sup>(1)</sup>.

A **Europa**, les dades sobre el càncer de pulmó mostren que aquest continua sent una de les causes més comunes de mortalitat per càncer en la regió. És especialment prevalent en països amb índexs més alts de tabaquisme, com Polònia i Hongria, on les taxes de mortalitat són significativament elevades. A escala europea, el càncer de pulmó suposa una part important dels nous casos de càncer i de les morts per aquesta malaltia, amb una incidència particularment alta entre els homes. Les desigualtats en els sistemes de salut també influeixen en les diferències en la detecció precoç i l'accés a tractaments efectius entre els països de la Unió Europea, cosa que afecta les taxes de supervivència. Això destaca la necessitat de mesures de prevenció, com la reducció del tabaquisme i la millora dels programes de detecció precoç en les regions més afectades <sup>(2)</sup>.

A **Espanya**, la *SEOM* estima que el càncer de pulmó va representar un dels tumors més prevalents, amb una estimació de 31,282 casos nous, situant-se com el tercer tipus de càncer més freqüent després dels de còlon i mama. La incidència del càncer de pulmó és significativa en tots dos sexes, encara que predomina en els homes, amb 22,266 casos, en comparació amb 9,016 en dones. Aquest tipus de neoplàsia continua sent una de les principals causes de mortalitat oncològica al país, degut principalment al tabaquisme. A més, l'exposició a altres factors de risc, com la contaminació ambiental, també contribueix al desenvolupament d'aquesta patologia <sup>(3)</sup>.

## 1.2 PATOGÈNESI

El **càncer de pulmó** és una neoplàsia maligna que s'origina en les cèl·lules epitelials pulmonars. Es caracteritza per un creixement anormal i maligne d'aquestes, tenint la capacitat de disseminar-se a través del torrent sanguini i acabar provocant metàstasi en altres òrgans i teixits. És important assenyalar que no es consideren càncer de pulmó les neoplàsies metastatitzen en aquest òrgan.

Així doncs, les **neoplàsies malignes** tenen diverses característiques distintives, com la d'envair teixits circumdants i metastatitzar a llocs més distants, així com mantenir un procés d'angiogènesi que afavoreix el seu creixement envaint el sistema immunitari, fet que permet proliferar sense control. Ben conegut es que la **malignitat s'associa amb la proliferació incontrolada de cèl·lules**, que no es veu limitada pels mecanismes de mort cel·lular normal, com l'apoptosi. A més, la malignitat està vinculada a alteracions genètiques que afecten la morfologia cel·lular i el comportament, a causa de canvis en l'expressió de proteïnes. Això ressalta la complexa interacció entre les alteracions genètiques i les característiques fenotípiques de les cèl·lules canceroses.

En el cas del CPNCP, les mutacions més típiques inclouen alteracions en els gens **TP53** i **RBI**, presents en la majoria de casos, ja que aquestes són claus per la pèrdua de la regulació del cicle cel·lular. També es poden identificar mutacions en gens com **MYC**, que impulsa el creixement tumoral, i alteracions en els mecanismes de reparació de l'ADN, com en el gen **NOTCH** i en vies de senyalització com la de **PI3K/AKT**.

Especialment, el CPNCP presenta **mecanismes genòmics particulars** que contribueixen al seu anormal desenvolupament i progressió. Aquestes alteracions inclouen mutacions genètiques i fusions de gens que activen oncògens i inactiven gens supressors de tumors. En les mutacions més comunes trobem, l'**EGFR**, **KRAS**, **ALK**, i **ROS1** que activen vies de senyalització que promouen la proliferació descontrolada de cèl·lules tumorals<sup>(4)</sup>. A banda, els tumors amb mutacions oncogèniques sovint són "addictes" a aquestes alteracions, depenent-ne per a la seva supervivència. Les teràpies dirigides, com els inhibidors de la tirosina quinasa (**TKIs**), poden bloquejar les vies de creixement, però el tumor sovint desenvolupa resistència amb noves mutacions o vies alternatives. La càrrega mutacional elevada associada pot dificultar l'eficàcia tant de les teràpies dirigides com de les immunoteràpies, especialment en tumors amb múltiples mutacions o baixa expressió de **PD-L1**. Aquest coneixement genòmic facilita la personalització terapèutica segons les característiques específiques de cada tumor<sup>(5)</sup>.

És rellevant mencionar que, les mutacions habituals varien segons el tipus histològic. Aquests perfils moleculars són essencials per al pronòstic i les opcions terapèutiques. Per tant trobem que les mutacions més freqüents segons el tipus histològic són:

- Adenocarcinoma: **EGFR, KRAS, ALK, ROS1 i BRAF**.
- Carcinoma de cèl·lules grans: **KRAS i EGFR** en alguns casos, i **TP53**.
- Carcinoma escamós: **TP53, PIK3CA, FGFR1 i CDKN2A**. També, tot i ser menys freqüent, translocacions en **DDR2**.

### 1.3 FACTORS DE RISC

El **consum de tabac** és el principal factor de risc per al càncer de pulmó, amb un risc entre 10 i 30 vegades superior en comparació amb no fumadors. La prevalença global del consum de tabac ha disminuït del 32,7% l'any 2000 al 22,3% l'any 2020, amb la major caiguda en grups de rendes mitjanes-baixes. Els **factors de risc addicionals** destacables en aquest càncer es pot incloure la contaminació de l'aire, la dieta, l'exposició ocupacional, el radó, diverses malalties pulmonars i factors genètics<sup>(6)</sup>.

### 1.4 SIMPTOMATOLOGIA

No hi ha símptomes específics que siguin patognomònics del càncer de pulmó, però experts assenyalen que els primers símptomes del càncer de pulmó solen aparèixer en relació amb l'aparell respiratori i poden incloure; **tos persistent, irritació de les vies respiratòries, dispnea o sensació dispneica, dolor toràcic i hemoptisi**. A més, pot haver-hi la presència de **sibilàncies o anormalitats en l'auscultació respiratòria**, especialment si la lesió es localitza a nivell intrabronquial, cosa que pot provocar una obstrucció parcial de les estructures afectades. Aquests símptomes respiratoris sovint es poden acompanyar de **febre o d'una síndrome constitucional**, que inclou manifestacions com **anorèxia, caquèxia, pèrdua de pes i astènia**. En molts casos, aquestes manifestacions poden ser les úniques que es presenten, i la seva gravetat i natura poden variar significativament entre pacients.

A més, el càncer sovint es diagnostica en **estadis avançats**, amb símptomes més específics, com metastasi a nivell limfàtic que pot causar disfonia, disfàgia i dolor toràcic. Quan la neoplàsia es **dissemina**, pot afectar òrgans com el sistema nerviós central, ossos

o fetge, generant símptomes segons la localització de les metàstasis. A més com a part de les manifestacions clíniques del carcinoma pulmonar es poden presentar **síndromes paraneoplàstiques**, amb alteracions endocrines, manifestacions neurològiques i disfuncions hematològiques<sup>(7)</sup>.

## 1.5 DIAGNÒSTIC

Les proves diagnòstiques són eines essencials en la lluita contra el càncer ja que permeten la **detecció, confirmació, estadificació i monitoratge del tractament**. Bàsicament la sospita diagnòstica es fonamenta en la presentació clínica que el pacient refereix o, en altres ocasions, per una troballa causal en una prova sol·licitada per un altre motiu. El **diagnòstic definitiu** ha de ser a través de **confirmació histològica** i ha de seguir la classificació de l'OMS de 2004, que es va modificar al 2015. (*Annex 1*)

En tumors centrals, la **broncoscòpia** és la tècnica d'elecció (rendibilitat del 90%). En tumors perifèrics, la rendibilitat d'aquesta tècnica és menor per la seva dificultat per arribar a la zona a biopsiar, i per això es realitza una **PAAF** preferiblement guiada per imatge (rendibilitat del 90%)<sup>(8)</sup>.

En cas de que els pacients rebutgin o no tolerin aquestes proves, es pot dur a terme una tècnica no invasiva com la **citologia d'esput**. En cas de l'existència de malaltia disseminada o metastàsica es convenient realitzar **PAAF o biòpsia** de les lesions metastàtiques extratoràciques si són més accessibles que el tumor primari. O bé la toracocentesi o biòpsia en el cas de vessament pleural. Per una altra banda, i en una última instància es reserva la **biòpsia quirúrgica, mediastinoscòpia, mediastinotomia, toracoscòpia o toracotomia** en els casos on no s'arribi al diagnòstic per cap dels mètodes anteriorment anomenats.

Per a complementar l'estudi es poden utilitzar altres tècniques d'imatge com la **RX (toracoabdominal)**, el **TAC**, la **RMN**, el **PET** i la **GMO**. Cadascuna varia en la sensibilitat i especificat. S'ha de destacar l'**estudi PET/TAC** (combinació d'ambdues tècniques) per a la detecció i avaluació més precisa de l'extensió tumoral. La PET detecta àrees amb alta activitat metabòlica, sovint vinculades a cèl·lules neoplàsiques, mentre que la TAC proporciona imatges anatòmiques detallades per localitzar les lesions<sup>(9)</sup>.

## 1.6 CLASSIFICACIÓ HISTOPATOLÒGICA

En la classificació del càncer de pulmó es distingeixen dues categories generals en funció del tipus de cèl·lules danyades que l'han generat, essent identificat el tipus histològic per al diagnòstic definitiu.

D'una banda es troba el **CPCP**, que representa aproximadament el 15% dels casos, i en segona instància el **CPNCP**, que constitueix el 85%. Dins de la classificació histològica del CPCNP hi trobem tres subtipus histològics: l' **ADK** (es desenvolupa a partir de les cèl·lules de les glàndules mucoses), el **CE** (s'origina com a conseqüència de la metaplàsia escatosa de l'epiteli escamós de les vies respiratòries), i el **CCG** (representa un grup heterogeni de tumors indiferenciats). A més, es poden presentar casos rars de tumors adenoescamosos, que combinen cèl·lules escatoses i glandulars, així com tumors sarcomatoides, que contenen una barreja de cèl·lules de carcinoma i sarcoma.

Aquesta diferenciació és crucial, ja que influeix en el tractament, pronòstic i supervivència, que varien significativament entre tots dos tipus i subtipus de CPNCP. A aquesta classificació s'afegeix el **sistema TNM**, la 8<sup>a</sup> edició del qual va ser proposada per l'**Associació Internacional per a l'Estudi del Càncer de Pulmó (IASLC)** al **16è Congrés Mundial de Càncer de Pulmó**, adoptada per la **Unió Internacional contra el Càncer (UICC)** i el **Comitè Conjunt Americà sobre Càncer (AJCC)**, i finalment implementada al gener de 2017. <sup>(10)</sup>(Annex 2)

## 1.7 TRACTAMENTS

Existeixen importants diferències en el tractament depenent del tipus histològic del tumor. D'acord amb les guies de les entitats com el *National cancer statistic* i la *Sociedad Española de Oncología Médica*, aquestes variacions poden resumir-se de la següent manera<sup>(11)(3)</sup>.

En el **tractament quirúrgic**, essencialment en el cas de **CPCP** es basa principalment en la realització d'una lobectomia amb dissecció de ganglis mediastínic. Posteriorment, és valorarà la necessitat d'una teràpia adjuvant (quimioteràpia, radioteràpia o ambdues), segons els resultats de l'anàlisi d'anatomia patològica dels ganglis limfàtics extirpats. Aquest abordatge quirúrgic està limitat als estadis I i IIA (T1-2, N0) o a pacients molt seleccionats amb T3. D'una altra banda, atenent el **CPNCP**, els criteris quirúrgics són més amplis, incloent-se els estadis I, II i IIA, excepte els casos N2T3. Cal dir que, en tots

dos tipus és essencial avaluar l'estat general del pacient per considerar el benefici-risc clínic front a aquesta tècnica<sup>(18)</sup>

A altres tipus de tractaments trobem la **QT**. En el cas **CPCP** està indicat de forma inicial en estadis avançats i en estadis limitats quan no és possible el tractament quirúrgic. La farmacoteràpia més utilitzada inclou, entre d'altres, la combinació d'agents alquilants amb altres, administrant-se en cicles de 21-28 dies per quatre cicles. Es pot estendre a sis cicles en funció de la resposta clínic i la tolerància del pacient <sup>(18)</sup>. En cas del **CPNCP**, la QT està indicada de forma inicial en els pacients amb bon estat funcional i que presenten malaltia metastàtica, sense mutacions específiques o sobreexpressió de *PD-L1*. A més, es pot utilitzar juntament amb radioteràpia en estadis localment avançats no candidats a cirurgia i, com a tractament adjuvant en casos seleccionats que hagin estat sotmesos a cirurgia. El **cisplatí i carboplatí**: són els agents més comuns, utilitzats en combinació amb altres fàrmacs com **pemetrexed** (especialment en adenocarcinomes) o **docetaxel**.

En el **tractament amb radioteràpia o RT** resulta fonamental una planificació prèvia precisa que garanteixi la protecció dels teixits sans, avaluant sempre el risc de toxicitat com la pneumonitis. El fraccionament estàndard de la dosi de RT es de 60 Gy en fraccions de 2 Gy. A més s'ha de valorar el paràmetre V20 que mesura el percentatge de volum pulmonar que rep  $\geq 2000$  cGy, i si aquest supera el 35%, el risc seria massa elevat per a realitzar la RT. En el **CPCP**, la RT és clau tant en tractament radical com pal·liatiu, combinada preferentment amb QT. En estadis limitats no candidats a cirurgia, es pot emprar la **RT ablativa estereotàctica o SBRT** i en avançats la **RT toràctica consolidativa**. Les metàstasis cerebrals poden tractar-se amb SBRT o radiocirurgia, i la irradiació cranial profilàctica (ICP) és una opció per a prevenir recidives en pacients amb bona resposta. En el **CPNCP**, la RT és pal·liativa en estadis metastàsics i adjuvant en pacients seleccionats i en casos oligometastàsics permet un tractament local radical. La **neurotoxicidad** és la principal complicació de la RT cranial, per la qual cosa es recomana reservar-la com a última opció de tractament en pacients amb estat general desfavorable<sup>(3)(12)(15)</sup>

I per últim , **el tractament immunoteràpia**. Avui dia es una revolució que en el cas del **CPNCP** s'està utilitzant com a **tractament oncoespecífic**. L'estadi en que es diagnostica, la histologia i el perfil genètic del tumor serà el que marcarà els esquemes de tractament. Més enllà d'això, s'avaluen les mutacions en gens diana i/o l'expressió de la proteïna **PD-L1** per personalitzar, encara més, el tractament més beneficiós per a cada malalt. Per a rebre aquest tractament oncoespecífic , en primer lloc el tumor ha d'estar sotmès a un anàlisi amb tècniques com **FISH** (per detectar alteracions en *ROSI*, *ALK* i *EGFR*) , o **IHQ** (per a detectar *ALK* i/o *ROSI*). A més, la **NGS** ha permès la inclusió d'altres gens rellevants (*BRAF*, *MET*, *HER2*, *KRAS* i *RET*). Així doncs en resum distingim<sup>(4)(5)</sup>.

- **Estadis inicials (I-II):**
  - **Cirurgia:** És la principal opció de tractament per a pacients amb malaltia localitzada, especialment quan el tumor és resecable. La lobectomia és el procediment més comú.
  - **RT:** Per a pacients que no són candidats a cirurgia, s'utilitza la radioteràpia com una alternativa.
  - **Teràpia adjuvant:** En alguns casos, s'afegeix quimioteràpia després de la cirurgia per a reduir el risc de recidiva.
- **Estadi III** (localment avançat)
  - **Tractament combinat:** Quimioteràpia i radioteràpia és comuna per a pacients amb malaltia localment avançada, especialment en aquells que no poden sotmetre's a cirurgia.
  - **Cirurgia:** Es pot considerar en alguns casos d'estadi IIIA seleccionats, seguit de quimioteràpia adjuvant.
  - **Immunoteràpia:** L'ús d'immunoteràpies, com els inhibidors de PD-L1, s'ha introduït com a teràpia de consolidació després de la quimioteràpia i radioteràpia en pacients amb estadi III no resecable. Un dels fàrmacs més utilitzats es el *Durvalumab*, específic com a teràpia de consolidació després de quimiorradioteràpia en pacients amb estadi III irreseccable.
- **Estadi IV** (metastàtic)
  - **Teràpies dirigides:** S'utilitzen per a pacients amb alteracions genètiques específiques (mutacions en *EGFR*, *ALK*, *ROSI*, *KRAS*), entre altres. Els fàrmacs més utilitzats per a cada tipus de mutació son:

- *EGFR* (Receptor del factor de crecimiento epidérmico):  
*Osimertinib, gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib*. I  
*Amivantamab* i *mobocertinib* per a mutacions en insercions del exó  
20 de *EGFR*.
  - *ALK*: *Crizotinib, alectinib, ceritinib, brigatinib, lorlatinib*.
  - *ROS1*: *Crizotinib, entrectinib, lorlatinib*.
  - *KRAS* :*Sotorasib, adagrasib*.
  - *BRAF*: *Dabrafenib + trametinib*.
  - *MET* : *Capmatinib, tepotinib, crizotinib*.
  - *RET*: *Selpercatinib, pralsetinib*.
  - *HER2*: *Trastuzumab deruxtecan (T-DXd), ado-trastuzumab  
emtansine (T-DM1)*.
- **Immunoteràpia:** Els inhibidors de *PD-1* i *PD-L1* són opcions per a  
pacients sense mutacions tractables i que presenten una alta expressió de  
*PD-L1*. Aquests poden administrar-se sols o combinats amb  
quimioteràpia. Els fàrmacs més utilitzats son:
- Principals inhibidors de la PD-1: *Pembrolizumab, nivolumab*.
  - Principals inhibidors de la PD-L1: *Atezolizumab, durvalumab,  
avelumab*.
- **QT:** És l'opció per a pacients sense alteracions genètiques específiques i  
quan la immunoteràpia no és apropiada.
- Adenocarcinomes: *Pemetrexed + agent alquilant*.
  - Altres subtipus histològics: *Paclitaxel, docetaxel, gemcitabina i  
vinorelbina*.

## 2. HIPÒTESI I OBJECTIUS

---

### 2.1 HIPÒTESI

Els pacients amb CPCNP presenten una heterogeneïtat significativa en les seves característiques clínic-patològiques i moleculars, la qual cosa condiciona la resposta terapèutica i pot influir en el pronòstic. La NGS permet identificar alteracions moleculars específiques que poden servir com a biomarcadors diagnòstics i terapèutics, facilitant l'estratificació dels pacients i l'optimització de les estratègies terapèutiques personalitzades.

### 2.2 OBJECTIUS

2.2.1 OBJECTIU GENERAL. Analitzar les característiques demogràfiques, clínic-patològiques i moleculars dels pacients amb CPCNP, centrant-se en les alteracions genètiques identificades mitjançant NGS, amb l'objectiu de correlacionar aquests factors amb les possibles implicacions diagnòstiques i terapèutiques.

2.2.2 OBJECTIUS ESPECÍFICS. Podem dir que, **caracteritzar la distribució per sexe i edat** dels pacients amb CPCNP i avaluar les possibles associacions amb els subtipus histològics. **Determinar la proporció tumoral i la qualitat de les mostres tumorals** obtingudes, així com la seva influència en els resultats moleculars obtinguts amb NGS. **Identificar i quantificar les alteracions genètiques més prevalents** en els pacients amb CPCNP i avaluar la seva rellevància com a biomarcadors terapèutics. **Analitzar la distribució** d'aquestes alteracions **segons els subtipus histològics i les característiques demogràfiques** dels pacients. **Proposar estratègies terapèutiques personalitzades** basades en les alteracions moleculars identificades.

## 3. MATERIAL I MÈTODES

---

### 3.1 DISSENY DE L'ESTUDI

Estudi **observacional retrospectiu** amb revisió d'informes de diagnòstic histopatològic de mostres de pacients amb diagnòstic clínic de càncer de pulmó, enviades

al Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Sant Joan de Reus (HUSJR). Estudi dins el marc de la pràctica clínica habitual del Servei d'AP.

Entre Febrer de 2024 i Abril de 2024 es van revisar els informes de diagnòstic histopatològic de mostres recepcionades de forma consecutiva al Servei d'AP de l'HUJSR del període comprés entre l'abril del 2022 i el juliol de 2024. Com a criteris d'inclusió es va considerar el diagnòstic histopatològic de les morfologies compreses dins el CPCNP i la realització d'estudi NGS.

### 3.2 VARIABLES DE L'ESTUDI

Per l'assoliment dels objectius de l'estudi, es van recollir dels informes de diagnòstic histopatològic de la història clínica informatitzada, les variables sociodemogràfiques dels pacients, sexe i edat, i les variables clíniques d'histologia del tumor de la mostra, la proporció de tumor en la mostra, la concentració d'ADN de la mostra (ng/ $\mu$ L), la concentració d'ARN de la mostra (ng/ $\mu$ L), compliment de criteris per a NGS, les variables accionables resultants de la NGS i les variables no accionables de la NGS. Es va recodificar la variable edat en la variable categòrica grup d'edat (<50 anys, 50-65 anys, +65 anys). Es va recodificar la variable histologia en la variable grup histològic: adenocarcinomes, carcinomes escatosos, carcinomes de cèl·lules grans i altres carcinomes.

### 3.3 ANÀLISI ESTADÍSTICA

Per a la descripció de les **variables contínues** (edat, proporció de tumor a la mostra, concentració d'ADN i concentració d'ARN) es va utilitzar la **mitjana amb desviació estàndard**. Per a la descripció de les **variables categòriques** (sexe, histologia, compliment criteris NGS, variables accionables i variables no accionables) es va utilitzar la **frequència de les diferents categories amb la seva proporció**.

Per a l'**anàlisi bivariant** amb la comparació de la proporció de grup histològic segons sexe i grup d'edat i la comparació de la proporció de variables accionables, segons sexe, grup d'edat i grup histològic es va utilitzar la **prova de contrast de  $\chi^2$** . Per a la comparació de variables contínues (edat) segons grup histològic i variables accionables es va utilitzar

la prova **ANOVA** de un factor. Per a totes les anàlisis es va utilitzar el programari estadístic PSPP<sup>(13)</sup>.

### 3.4 CONSIDERACIONS ÈTIQUES

L'estudi es va realitzar d'acord amb les **Guies de Bona Pràctica Clínica** i el contingut de la **Declaració de Helsinki**<sup>(14)</sup>. En tractar-se d'un estudi amb dades utilitzades dins la pràctica clínica habitual del Servei d'AP de l'HUSJR, sense cap variació en el seu ús i la seva finalitat, no era necessari l'atorgament del consentiment informat per part dels pacients ni l'avaluació per un **Comitè d'Ètica d'Investigació amb Medicaments (CEIm)**.

### 3.5 LIMITACIONS DE L'ESTUDI

Hi son presents com **la mida de la mostra**. Tot i la inclusió de 201 pacients, la mida de la mostra pot no ser suficient per extrapolar els resultats a tota la població amb carcinoma del CPCNP, especialment en subgrups amb alteracions moleculars poc prevalents. També la **heterogeneïtat de les mostres tumorals**, la variabilitat en la proporció tumoral i la qualitat dels àcids nucleics obtinguts poden impactar negativament en la sensibilitat i la precisió dels resultats derivats de la NGS. Hi pot haver **limitacions tècniques de la NGS**, es a dir, malgrat els avenços de la NGS, aquesta tècnica presenta dificultats en la detecció d'alteracions en regions específiques del genoma, particularment en mostres de baixa qualitat o amb quantitats insuficients d'ADN o ARN, fet que pot resultar en falsos negatius.

Es podria dir que **l'absència de correlació clínica** a l'estudi no incorpora dades clíniques detallades sobre resposta terapèutica, supervivència o progressió de la malaltia, limitant així la interpretació dels resultats en un context clínic ampli i aplicable. El **biaix de selecció** en els pacients inclosos són candidats per a NGS, fet que pot introduir un biaix de selecció, ja que no representen la totalitat de la població amb CPCNP, especialment aquells en estadis avançats o amb comorbiditats significatives. I per últim el fet de la **diversitat genètica limitada**. En aquest cas la cohort estudiada podria no representar completament la diversitat genètica de diferents poblacions geogràfiques o ètniques, cosa que pot limitar l'aplicabilitat global dels resultats.

## 4. RESULTATS

### 4.1 ANÀLISI DESCRIPTIU I BIVARIANT

En aquest estudi s'han revisat un **total de 206 informes** de diagnòstic histopatològic amb l'objectiu d'analitzar les característiques demogràfiques, clíniques i moleculars dels pacients amb *CPCNP* candidats a *NGS*. Després d'excloure cinc casos que no complien els criteris d'inclusió (un cas de metàstasi pulmonar, tres de mesotelioma i un de *CPCNP* no candidat a *NGS*, **es van incloure 201 pacients** en l'anàlisi final.

Els resultats, a continuació, descriuen la **distribució per sexe, edat i diagnòstic histopatològic** dels pacients, així com la **qualitat de les mostres obtingudes**, incloent-hi la **proporció tumoral** i les **concentracions d'ADN i ARN**. A més, s'han analitzat les alteracions moleculars detectades mitjançant la *NGS*, identificant les principals mutacions genètiques associades al *CPCNP*. Aquesta caracterització proporciona una base descriptiva per comprendre millor les característiques biològiques del *CPCNP* i optimitzar, en un futur, les estratègies terapèutiques basades en biomarcadors moleculars.

A la **Taula 1** es mostra la **distribució de gènere dels pacients** diagnosticats amb *CPCNP*. La majoria dels

	Freqüència	%	% Vàlid	% Acumulat
<i>SEXE</i>				
<b>Home</b>	127	63.2%	63.2%	63.2%
<b>Dona</b>	74	36.8%	36.8%	100.0%
<b>TOTAL</b>	201			
<i>Abreviacions:</i> % (percentatge).				

pacients són homes (127 casos), representant el 63,2% del total, mentre que les dones constitueixen el 36,8% (74 casos). La distribució acumulada reflecteix que el 100% dels pacients estan contemplats en aquestes dues categories.

Referent en la **Taula 2** presenta les **estadístiques descriptives** de l'edat dels pacients inclosos en l'estudi. L'edat mitjana dels pacients és de 68,18 anys, amb una desviació estàndard de 9,68 anys, indicant una variabilitat moderada en la distribució d'edats. L'edat mínima registrada és de 43 anys, mentre que la màxima és de 88 anys, reflectint un rang ampli d'edats en la cohort analitzada. Aquesta distribució amplia d'edats subratlla la diversitat demogràfica dels pacients amb CPCNP.

**Taula 2. Edat dels pacients amb Carcinoma no microcític de pulmó**

	<i>n</i>	<i>Me</i>	<i>DE</i>	<i>Mínim</i>	<i>Màxim</i>
<b>EDAT</b>	201	68.18	9.68	43	88
<b>n. vàlid</b> (listwise)	201				
<b>n. no vàlid</b> (listwise)	0				

**Abreviacions:** n (número total), Me (mitjana), DE (desviació estàndard).

La distribució per edats mostra que el **60,2%** dels pacients són majors de 65 anys (n=121), seguit pel grup de 50-65 anys amb un **35,3%** (n=71), i el **4,5%** restant (n=9) correspon a menors de 50 anys. Això evidencia una

**Taula 3. Agrupació per edats dels pacients**

	<b>Freqüència</b>	<b>%</b>	<b>% Vàlid</b>	<b>% Acumulat</b>
<b>&lt; 50 anys</b>	9	4.5%	4.5%	4.5%
<b>50-65 anys</b>	71	35.3%	35.3%	39.8%
<b>&gt; 65 anys</b>	121	60.2%	60.2%	100.0%
<b>TOTAL</b>	201	100.0%		

**Abreviacions:** % (percentatge).

predominança de pacients d'edat avançada, congruent amb una major prevalença de patologies relacionades amb l'envelliment en aquesta cohort. Aquesta informació es detalla a la **Taula 3**.

Referent a la **distribució dels tipus histopatològics del CPCNP**, la majoria dels casos són adenocarcinomes (176 casos, 87,6%) essent el més comú trobat a aquest anàlisi. Altres tipus inclouen carcinoma escamós (13 casos, 6,5%), carcinoma de cèl·lules grans (9 casos, 4,5%), i altres carcinomes menys freqüents. També un cas va ser classificat com a carcinoma poc diferenciat (0,5%). Informació detallada a la **taula número 4**.

**Taula 4. Diagnòstic histopatològic dels casos**

	<b>Freqüència</b>	<b>%</b>	<b>% Vàlid</b>	<b>% Acumulat</b>
<b>ADK</b>	176	87.6%	87.6%	87.6%

<b>AC</b>	2	1.0%	1.0%	88.6%
<b>CCG</b>	9	4.5%	4.5%	93.0%
<b>CE</b>	13	6.5%	6.5%	99.5%
<b>CPD</b>	1	0.5%	0.5%	100%
<b>TOTAL</b>	201	100.0%		
<i>Abreviacions:</i> ADK (Adenocarcinoma), AC (altres carcinomes), CCG (carcinoma de cèl·lules grans), CE (carcinoma escamós), CPD (carcinoma poc diferenciat).				

Les **dades quantitatives** relatives al **percentatge de proporció tumoral** en les mostres destinades a la NGS mostren una proporció tumoral mitjana del 44,35%, amb una desviació

estàndard de 21,74%. Els valors oscil·len entre un mínim del 5% i un màxim del 90%, reflectint una notable

*Taula 5. Proporció de tumor en la mostra per a NGS*

	<i>n</i>	<i>Me</i>	<i>DE</i>	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>
<b>MOSTRA (%)</b>	200	44.35	21.74	5	90
<b><i>n</i> Vàlid (listwise)</b>	201				
<b><i>n</i> no vàlid (listwise)</b>	1				
<i>Abreviacions:</i> n (número total), Me (mitjana), DE (desviació estàndard).					

heterogeneïtat en la qualitat i composició de les mostres analitzades. Aquesta informació es detalla a la **Taula 5**.

**L'anàlisi quantitativa de les concentracions d'àcids nucleics** extrets de les mostres tumorals presenten que els resultats de la concentració mitjana de DNA obtinguda és de

18,15 ng/ $\mu$ L, amb una desviació estàndard de 16,28, mentre que la concentració mitjana d'RNA és de 23,35 ng/ $\mu$ L, amb una

*Taula 6. Concentracions de d'ADN i ARN en les mostres*

	<i>n</i>	<i>Me</i>	<i>DE</i>	<b>Mínim</b>	<b>Màxim</b>
<b>Concentració DNA (ng/<math>\mu</math>L)</b>	201	18.15	16.28	0.14	60.00
<b>Concentració RNA (ng/<math>\mu</math>L)</b>	200	23.35	18.26	0.3	92.8
<b><i>n</i> Vàlid (listwise)</b>	201				
<b><i>n</i> no vàlid (listwise)</b>	1				
<i>Abreviacions:</i> n (número total), Me (mitjana), DE (desviació estàndard), DNA (àcid desoxiribonucleic), RNA (àcid ribonucleic).					

desviació estàndard de 18,26. Pel que fa als valors extremes, el DNA presenta un rang de

concentració que oscil·la entre 0,14 ng/μL i 60 ng/μL. En el cas de l'RNA, el rang varia entre 0,3 ng/μL i 92,8 ng/μL. Aquestes dades reflecteixen una notable heterogeneïtat en la qualitat i quantitat dels àcids nucleics obtinguts, fet que pot influir en l'eficiència de les anàlisis moleculars posteriors. Aquesta informació es detalla a la **Taula 6**.

Per últim, la **distribució de les alteracions genètiques** detectades mitjançant seqüenciació genòmica de nova generació en pacients amb carcinoma de pulmó no microcític, la

mutació més prevalent va ser **KRAS**, identificada en el 14,9% dels casos, seguida per **EGFR** en el 9,5% i **MET** en el 5,5%. Alteracions menys freqüents inclouen **ALK** (2,5%), **BRAF** (1,5%) i altres variants moleculars amb percentatges inferiors a l'1%. En el 62,7% de

<b>Taula 7. Resultats de la NGS</b>				
	<b>Freqüència</b>	<b>%</b>	<b>% Vàlid</b>	<b>% Acumulat</b>
<i>Mutacions</i>				
<b>ALK</b>	5	2.5%	2.5%	2.5%
<b>BRAF</b>	3	1.5%	1.5%	4.0%
<b>CD274</b>	1	.5%	.5%	4.5%
<b>EGFR</b>	19	9.5%	9.5%	13.9%
<b>ERBB2</b>	2	1.0%	1.0%	14.9%
<b>KRAS</b>	30	14.9%	14.9%	29.9%
<b>MET</b>	11	5.5%	5.5%	35.3%
<b>NTRK3</b>	1	.5%	.5%	35.8%
<b>No mutació</b>	126	62.7%	62.7%	98.5%
<b>RET fusió</b>	2	1.0%	1.0%	99.5%
<b>ROSI</b>	1	.5%	.5%	100.0%
<b>TOTAL</b>	<b>201</b>	<b>100.0%</b>		
<i>Abreviacions: (ALK) Anaplastic Lymphoma Kinase, (BRAF) B-Raf Proto-Oncogene, (CD274) Cluster of Differentiation 274, (EGFR) Epidermal Growth Factor Receptor, (ERBB2) Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2, (KRAS) Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, (MET) MET Proto-Oncogene, (NTRK3) Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 3, (RET fusió) RET Proto-Oncogene Fusion, (ROSI) ROS Proto-Oncogene 1.</i>				

les mostres analitzades no es van identificar mutacions moleculars significatives, evidenciant la variabilitat genòmica entre els pacients. Aquesta informació es detalla a la **Taula 7**.

Les següents taules faran referència a l'**anàlisi bivariant**. La primera mostra la distribució per sexe dels **diagnòstics histopatològics**, el **tipus més comú és l'adenocarcinoma, amb una presència en el 85,0% dels homes i el 91,9% de les dones, representant el 87,6% del total**. Altres diagnòstics, com el carcinoma de cèl·lules grans i el carcinoma escamós, mostren una distribució més baixa, amb percentatges que oscil·len entre el 6,3% i el 7,1% en homes i l'1,4% i el 5,4% en dones. La diferència entre sexes no és estadísticament significativa ( $p=0,207$ ). Informació detalla a la **Taula 8**.

**Taula 8. Taula de contrast entre el diagnòstic histopatològic i sexe**

	SEXE			<i>p</i>
	HOMES	DONES	Total	
<b>DIAGNÒSTIC HISTOPATOLÒGIC</b>				0.207
n ADK	108	68	176	
% mostra anàlisi	85.0	91.9	87.6	
n AC	2	0	2	
% mostra anàlisi	1.6%	.0%	1.0%	
n CCG	8	1	9	
% mostra anàlisi	6.3%	1.4%	4.5%	
n CE	9	4	13	
% mostra anàlisi	7.1%	5.4%	6.5%	
n CPD	0	1	1	
% mostra anàlisi	.0%	1.4%	.5%	
<b>n TOTAL</b>	127	74	201	
% total mostra anàlisi	100.0%	100.0%	100.0%	

**Abreviacions:** n (número total), *p* (significació estadística), ADK (Adenocarcinoma), AC (altres carcinomes), CCG (carcinoma de cèl·lules grans), CE (carcinoma escamós), CPD (carcinoma poc diferenciat).

L'**adenocarcinoma és predominant en tots els grups d'edat**, sent més freqüent en el grup de 50-65 anys (93,0%) i disminuint lleugerament en el grup >65 anys (83,5%). Diagnòstics com el carcinoma escamós són més prevalents en edats avançades (>65 anys, 8,3%). Aquesta distribució no mostra significació estadística ( $p=0,686$ ). Aquesta informació es detalla a la **Taula 9**.

**Taula 9. Taula de contrast entre el diagnòstic histopatològic i grup d'edat**

	GRUPS D'EDAT				<i>p</i>
	<50 anys	50-65 anys	>65 anys	Total	
<b>DIAGNÒSTIC HISTOPATOLÒGIC</b>					0.686
n ADK	9	66	101	176	
% mostra anàlisi	100.0%	93.0%	83.5%	87.6%	
n AC	0	0	2	2	
% mostra anàlisi	.0%	.0%	1.7%	1.0%	
n CCG	0	2	7	9	
% mostra anàlisi	.0%	2.8%	5.8%	4.5%	
n CE	0	3	10	13	
% mostra anàlisi	.0%	4.2%	8.3%	6.5%	
n CPD	0	0	1	1	
% mostra anàlisi	.0%	.0%	.8%	.5%	
<b>n TOTAL</b>	9	71	121	201	
% total mostra anàlisi	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	

*Abreviacions:* n (número total), *p* (significació estadística), ADK (Adenocarcinoma), AC (altres carcinomes), CCG (carcinoma de cèl·lules grans), CE (carcinoma escamós), CPD (carcinoma poc diferenciat).

L'edat mitjana més alta es troba en pacients amb carcinoma escamós ( $71,92 \pm 7,75$  anys) i la més baixa en els casos d'adenocarcinoma ( $67,71 \pm 9,92$  anys). Les diferències d'edat no són estadísticament significatives ( $p=0,368$ ). Informació es detalla a la **Taula 10**.

<b>Taula 10 . Comparació edat mitjana segons diagnòstic histopatològic.</b>								
<b>IC del 95% ( <i>Me</i> )</b>								
DIAGNÒSTIC HISTOPATOLÒGIC/ EDAT (anys)	<i>n</i>	<i>Me</i>	<i>DE</i>	<i>EE</i>	<i>Límit Inferior</i>	<i>Límit Superior</i>	<i>Mínim</i>	<i>Màxim</i>
ADK	176	67.71	9.92	.75	66.24	69.19	43.00	88.00
AC	2	77.00	4.24	3.00	38.88	115.12	74.00	80.00
CCG	9	69.89	6.81	2.27	64.66	75.12	59.00	77.00
CE	13	71.92	7.75	2.15	67.24	76.61	60.00	84.00
CPD	1	69.00	NaN	NaN	NaN	NaN	69.00	69.00
<b>TOTAL</b>	201	68.18	9.68	.68	66.83	69.52	43.00	88.00
<b><i>p=0,368</i></b>								

*Abreviacions:* n (número total), *p* (significació estadística), *Me* (mitjana), *DE* (desviació estàndard), *EE* (error estàndard), ADK (Adenocarcinoma), AC (altres carcinomes), CCG (carcinoma de cèl·lules grans), CE (carcinoma escamós), CPD (carcinoma poc diferenciat).

El gen *EGFR* mostra una freqüència notablement superior en dones (18,9%) comparat amb homes (3,9%). Per altra banda, el gen *KRAS* presenta una distribució gairebé igual entre sexes (15,0% en homes i 14,9% en dones). Tot i la tendència observada en *EGFR*, els resultats no són estadísticament significatius ( $p=0,059$ ), tot i que s'aproxima al llinar de significació. Aquesta informació es detalla a la **Taula 11**.

<b>Taula 11. Taula de contrast entre les variables accionables i el sexe</b>				
	<b>SEXE</b>			$p = 0,059$
<b>Variables accionables</b>	<b>HOMES</b>	<b>DONES</b>	<b>TOTAL</b>	
<i>n ALK</i>	2	3	5	
<i>% columna</i>	1.6%	4.1%	2.5%	
<i>n BRAF</i>	2	1	3	
<i>% columna</i>	1.6%	1.4%	1.5%	
<i>n CD274</i>	0	1	1	
<i>% columna</i>	.0%	1.4%	.5%	
<i>n EGFR</i>	5	14	19	
<i>% columna</i>	3.9%	18.9%	9.5%	
<i>n ERBB2</i>	1	1	2	
<i>% columna</i>	.8%	1.4%	1.0%	
<i>n KRAS</i>	19	11	30	
<i>% columna</i>	15.0%	14.9%	14.9%	
<i>n MET</i>	8	3	11	
<i>% columna</i>	6.3%	4.1%	5.5%	
<i>NTRK3</i>	1	0	1	
<i>% columna</i>	.8%	.0%	.5%	
<i>n RET fusió</i>	1	1	2	
<i>% columna</i>	.8%	1.4%	1.0%	
<i>n ROS1</i>	1	0	1	
<i>% columna</i>	.8%	.0%	.5%	
<i>n No mutació</i>	87	39	126	
<i>% columna</i>	68.5%	52.7%	62.7%	
<b>n TOTAL</b>	127	74	201	
<b>% total columna</b>	100.0%	100.0%	100.0%	

**Abreviacions:** (*ALK*) Anaplastic Lymphoma Kinase, (*BRAF*) B-Raf Proto-Oncogene, (*CD274*) Cluster of Differentiation 274, (*EGFR*) Epidermal Growth Factor Receptor, (*ERBB2*) Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2, (*KRAS*) Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, (*MET*) MET Proto-Oncogene, (*NTRK3*) Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 3, (*RET fusió*) RET Proto-Oncogene Fusion, (*ROS1*) ROS Proto-Oncogene 1

**Altres Abreviacions:** n (número total), p (significació estadística).

El gen *ALK* destaca en el grup <50 anys (22,2%) en comparació amb els altres grups d'edat, on la prevalença és molt baixa. El gen *EGFR* és més freqüent en edats avançades (>65 anys, 11,6%). Aquesta associació és estadísticament significativa ( $p=0,016$ ). Aquesta informació es detalla a la **Taula 12**.

<b>Taula 12. Taula de contrast entre les variables accionables i els grups d'edat</b>					
<b>Grups d'edat</b>					
<b>Variables accionables</b>	<b>&lt;50 anys</b>	<b>50-65 anys</b>	<b>&gt;65 anys</b>	<b>Total</b>	<b>p</b>
<i>n ALK</i>	2	2	1	5	<b><math>p=0,016</math></b>
<i>% columna</i>	22.2%	2.8%	.8%	2.5%	
<i>n BRAF</i>	0	1	2	3	
<i>% columna</i>	.0%	1.4%	1.7%	1.5%	
<i>n CD274</i>	0	1	0	1	
<i>% columna</i>	.0%	1.4%	.0%	.5%	
<i>n EGFR</i>	0	5	14	19	
<i>% columna</i>	.0%	7.0%	11.6%	9.5%	
<i>n ERBB2</i>	0	0	2	2	
<i>% columna</i>	.0%	.0%	1.7%	1.0%	
<i>n KRAS</i>	0	19	11	30	
<i>% columna</i>	.0%	26.8%	9.1%	14.9%	
<i>n MET</i>	0	5	6	11	
<i>% columna</i>	.0%	7.0%	5.0%	5.5%	
<i>n NTRK3</i>	0	0	1	1	
<i>% columna</i>	.0%	.0%	.8%	.5%	
<i>n RET fusió</i>	0	1	1	2	
<i>% columna</i>	.0%	1.4%	.8%	1.0%	

<i>n ROS1</i>	0	0	1	1
<i>% columna</i>	.0%	.0%	.8%	.5%
n No mutació	7	37	82	126
<i>% columna</i>	77.8%	52.1%	67.8%	62.7%
<b>n TOTAL</b>	9	71	121	201
<b>% columna</b>	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

**Abreviacions:** (*ALK*) Anaplastic Lymphoma Kinase, (*BRAF*) B-Raf Proto-Oncogene, (*CD274*) Cluster of Differentiation 274, (*EGFR*) Epidermal Growth Factor Receptor, (*ERBB2*) Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2, (*KRAS*) Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, (*MET*) MET Proto-Oncogene, (*NTRK3*) Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 3, (*RET fusió*) RET Proto-Oncogene Fusion, (*ROS1*) ROS Proto-Oncogene 1

**Altres Abreviacions:** n (número total), p (significació estadística).

L'edat mitjana més alta es relaciona amb el gen *EGFR* (72,68±10,53 anys), seguit de *ERBB2* (72,00±1,41 anys). Els resultats es troben propers a la significació estadística (p=0,055). Aquesta informació es detalla a la **Taula 13**.

<b>Taula 13. Comparació edat mitjana segons variables accionables</b>								
<b>IC 95%</b>								
<b>(Me)</b>								
<b>Variables Accionables/ EDAT(anys)</b>	<b>n</b>	<b>Me</b>	<b>DE</b>	<b>EE</b>	<b>Límit Inferior</b>	<b>Límit Superior</b>	<b>Mínim</b>	<b>Máxim</b>
<i>ALK</i>	5	55.80	11.23	5.02	41.85	69.75	48.00	75.00
<i>BRAF</i>	3	69.00	14.93	8.62	31.90	106.10	52.00	80.00
<i>CD274</i>	1	58.00	NaN	NaN	NaN	NaN	58.00	58.00
<i>EGFR</i>	19	72.68	10.53	2.41	67.61	77.76	56.00	88.00
<i>ERBB2</i>	2	72.00	1.41	1.00	59.29	84.71	71.00	73.00
<i>KRAS</i>	30	65.33	8.00	1.46	62.35	68.32	52.00	83.00
<i>MET</i>	11	67.55	7.74	2.33	62.35	72.74	53.00	79.00
<i>NTRK3</i>	1	74.00	NaN	NaN	NaN	NaN	74.00	74.00
No mutació	126	68.77	9.63	.86	67.07	70.47	43.00	88.00
<i>RET fusió</i>	2	63.50	7.78	5.50	-6.38	133.38	58.00	69.00
<i>ROS1</i>	1	66.00	NaN	NaN	NaN	NaN	66.00	66.00
<b>TOTAL</b>	201	68.18	9.68	.68	66.83	69.52	43.00	88.00

<b><i>p=0,055</i></b>								
<b>Abreviacions:</b> ( <i>ALK</i> ) Anaplastic Lymphoma Kinase, ( <i>BRAF</i> ) B-Raf Proto-Oncogene, ( <i>CD274</i> ) Cluster of Differentiation 274, ( <i>EGFR</i> ) Epidermal Growth Factor Receptor, ( <i>ERBB2</i> ) Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2, ( <i>KRAS</i> ) Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, ( <i>MET</i> ) MET Proto-Oncogene, ( <i>NTRK3</i> ) Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 3, ( <i>RET fusió</i> ) RET Proto-Oncogene Fusion, ( <i>ROS1</i> ) ROS Proto-Oncogene 1 <b>Altres Abreviacions:</b> n (número total), <i>p</i> (significació estadística), Me (mitjana), DE (desviació estàndard), EE (error estàndard).								

El gen *EGFR* es troba exclusivament en pacients amb adenocarcinoma (100,0%), mentre que el gen *MET* es distribueix principalment en adenocarcinoma (90,9%) i de manera residual en carcinoma escamós (9,1%). Aquestes associacions no són estadísticament significatives ( $p=0,984$ ). Aquesta informació es detalla a la **Taula 14**.

<b>Taula 14. Taula de contrast entre diagnòstic histopatològic i variables accionables</b>						
	<b>DIAGNÒSTIC HISTOPATOLÒGIC</b>					<b><i>p=0,984</i></b>
<b>Variables accionables</b>	<b>ADK</b>	<b>AC</b>	<b>CCG</b>	<b>CE</b>	<b>CPD</b>	<b>Total</b>
<i>n ALK</i>	5	0	0	0	0	5
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n BRAF</i>	3	0	0	0	0	3
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n CD274</i>	1	0	0	0	0	1
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n EGFR</i>	19	0	0	0	0	19
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n ERBB2</i>	1	0	1	0	0	2
<i>% fila</i>	50.0%	.0%	50.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n KRAS</i>	30	0	0	0	0	30
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n MET</i>	10	0	0	1	0	11
<i>% fila</i>	90.9%	.0%	.0%	9.1%	.0%	100.0%
<i>n NTRK3</i>	1	0	0	0	0	1
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n RET fusió</i>	2	0	0	0	0	2
<i>% fila</i>	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
<i>n ROS1</i>	1	0	0	0	0	1

% fila	100.0%	.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%
n No mutació	103	2	8	12	1	126
% fila	81.7%	1.6%	6.3%	9.5%	.8%	100.0%
<b>TOTAL</b>	176	2	9	13	1	201
% Fila	87.6%	1.0%	4.5%	6.5%	.5%	100.0%
<p><b>Abreviacions:</b> (<i>ALK</i>) Anaplastic Lymphoma Kinase, (<i>BRAF</i>) B-Raf Proto-Oncogene, (<i>CD274</i>) Cluster of Differentiation 274, (<i>EGFR</i>) Epidermal Growth Factor Receptor, (<i>ERBB2</i>) Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2, (<i>KRAS</i>) Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog, (<i>MET</i>) MET Proto-Oncogene, (<i>NTRK3</i>) Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase 3, (<i>RET fusió</i>) RET Proto-Oncogene Fusion, (<i>ROS1</i>) ROS Proto-Oncogene 1.</p> <p><b>Altres abreviacions:</b> ADK (Adenocarcinoma), AC (altres carcinomes), CCG (carcinoma de cèl·lules grans), CE (carcinoma escamós), CPD (carcinoma poc diferenciat), n (número total), p (<i>significació estadística</i>).</p>						

## 5. DISCUSSIÓ

---

L'anàlisi de les alteracions genètiques en pacients amb CPCNP ha permès identificar diferències significatives entre l'estudi de Formanti et al. i els resultats obtinguts en la meua investigació. Aquestes divergències reflecteixen la complexitat i la heterogeneïtat d'aquesta patologia, així com les variacions demogràfiques i metodològiques presents en ambdues cohorts.

**Perfil demogràfic i histològic** a l'estudi de *Formanti et al.*, el 69,23% dels pacients eren homes, mentre que en la nostra cohort, aquest percentatge es va situar en el 63,2% (percentatges semblants). Aquesta diferència pot deure's a factors com la selecció de pacients o les taxes d'incidència locals <sup>(17)</sup>. Quant a l'edat mitjana, els pacients de *Formanti et al.* presentaven una mitjana de 65,39 anys, lleugerament inferior als 68,18 anys observats en la mostra analitzada d'aquest treball fi de grau. La distribució dels subtipus histològics també varia; mentre que el percentatge d'adenocarcinomes va ser del 79,29% en l'estudi de *Formanti et al.*, aquest valor s'eleva al 87,6% en el meu treball. Aquestes diferències podrien estar associades a variacions regionals o al biaix en la inclusió de pacients en cada estudi.

Per les **alteracions genètiques**, un punt de comparació destacable és la prevalença de mutacions genètiques. En l'estudi que presento, les mutacions més freqüents han sorgit

ser *KRAS* (14,9%), *EGFR* (9,5%) i *MET* (5,5%), mentre que *Formanti et al.* informen una major freqüència de mutacions en *KRAS* (36%), seguit d'*EGFR* (14%) i *BRAF* (10%). Aquesta diferència en les taxes de *KRAS* i *EGFR* podria estar influenciada per diferències ètniques, mediambientals i en la mida de les mostres. Tot i que les dues cohorts coincideixen en destacar *KRAS* com una de les alteracions més prevalents, l'estudi de *Formanti* identifica una freqüència més alta d'alteracions en *BRAF* i *PIK3CA*, aspectes que no són tan rellevants en la meua investigació <sup>(17)</sup>.

Podria dir que un altre punt d'interès és l'associació entre el gènere i les mutacions en *EGFR*. Els dos estudis corroboren una major prevalença d'aquestes alteracions en dones. *Formanti et al.* reporten que el 85% de les mutacions en *EGFR* es van trobar en dones ( $p < 0,0001$ ), una tendència similar a la nostra cohort, on aquest percentatge arriba al 18,9% en dones, davant d'un 3,9% en homes. Aquesta associació és consistent amb la literatura i subratlla la importància de l'estratificació segons sexe en els tractaments personalitzats.

**A l'anàlisi d'immunohistoquímica i correlacions amb PD-L1**, pel que fa a l'expressió de *PD-L1*, *Formanti et al.* identifiquen una positivitat en el 46% dels adenocarcinomes, dada que s'acosta als nostres resultats (45,8% de tumors amb expressió igual o superior a l'1%). No obstant això, *Formanti et al.* <sup>(17)</sup> desciiuen una correlació negativa significativa entre l'expressió de *PD-L1* i la presència de mutacions en *EGFR* ( $p = 0,02797$ ), una associació que no va ser significativament observada al meu estudi ( $p = 0,059$ ). Suposo que, aquesta diferència, podria estar relacionada amb diferències en la metodologia d'anàlisi o en la selecció de biomarcadors per avaluar l'expressió de *PD-L1*.

Fent menció en les **limitacions i implicacions clíniques** ambdues investigacions comparteixen limitacions inherents a l'anàlisi de mostres tumorals, com ara la qualitat variable dels àcids nucleics obtinguts i la representativitat de les cohorts. En ambdós casos, la falta de dades sobre la resposta terapèutica limita les conclusions respecte a la implicació clínica de les alteracions moleculars detectades. No obstant això, es pot dir que, els resultats subratllen la importància de la *NGS* per optimitzar les estratègies terapèutiques basades en biomarcadors, especialment en pacients amb alteracions en *EGFR* i *KRAS*.

En resum, els nostres resultats i els de *Formanti et al.* coincideixen en destacar la rellevància de les alteracions en *KRAS* i *EGFR* en pacients amb CPCNP, tot i que amb variacions quantitatives significatives. Aquestes diferències il·lustren la necessitat

d'estudis multicèntrics amb cohorts més àmplies per millorar la comprensió de la variabilitat genòmica del CPCNP i la seva aplicabilitat en la medicina personalitzada.

## 6. CONCLUSIONS

---

L'estudi realitzat sobre el CPCNP en pacients candidats a NGS ha permès establir diverses conclusions rellevants en l'àmbit clínic i molecular. Aquestes conclusions es basen en l'anàlisi descriptiva i estadística dels 201 casos inclosos, complementant el coneixement actual sobre les característiques d'aquesta patologia i proporcionant una base per a l'optimització terapèutica.

Al **perfil demogràfic i clínic** els resultats mostren que el CPCNP afecta principalment a homes (63,2%), amb una edat mitjana de 68,18 anys, reflectint una incidència més elevada en pacients d'edat avançada. La distribució histològica evidencia una clara predominança de l'adenocarcinoma (87,6%), seguit pel carcinoma escamós (6,5%) i el carcinoma de cèl·lules grans (4,5%). Aquesta distribució és consistent amb les dades epidemiològiques prèvies i subratlla la necessitat de considerar les característiques histopatològiques com a factor clau en la planificació del tractament. En la **qualitat i característiques de les mostres**, s'ha observat una variabilitat significativa en la qualitat de les mostres tumorals, amb una proporció tumoral mitjana del 44,35% i concentracions mitjanes d'ADN i ARN de 18,15 ng/ $\mu$ L i 23,35 ng/ $\mu$ L, respectivament. Aquesta heterogeneïtat pot influir en la sensibilitat i especificitat de les tècniques de NGS, destacant la importància de criteris estrictes de selecció i processament de les mostres per maximitzar la fiabilitat dels resultats moleculars. Referent a les **alteracions genètiques i rellevància terapèutica**, la seqüenciació genòmica ha permès identificar alteracions genètiques accionables en un 37,3% dels casos, essent les mutacions més prevalents *KRAS* (14,9%), *EGFR* (9,5%) i *MET* (5,5%). La distribució d'aquestes alteracions varia segons sexe i grups d'edat, amb una major prevalença de mutacions en *EGFR* en dones (18,9%) i en pacients d'edat avançada (>65 anys, 11,6%). Aquestes dades subratllen la rellevància d'aquests biomarcadors en la personalització de teràpies dirigides. Tot i que no es van trobar diferències estadísticament significatives en la distribució de mutacions segons subtipus histològics, el gen *EGFR* es troba exclusivament en adenocarcinomes, mentre que *MET* apareix principalment en aquest subtipus amb una presència residual en

carcinomes escatosos. Aquesta correlació reforça l'ús d'aquests biomarcadors per a l'estratificació terapèutica. Tot i l'abast i la rellevància dels resultats sempre hi ha **limitacions però també implicacions per a futures investigacions**. L'estudi presenta limitacions, incloent-hi la mida de la mostra i la manca de dades clíniques detallades sobre la resposta terapèutica i la progressió de la malaltia. A més, la variabilitat en la qualitat de les mostres i la manca de representativitat de certes subpoblacions poden limitar la generalització dels resultats. Aquestes limitacions destaquen la necessitat de cohorts més àmplies i estudis multicèntrics per validar i expandir aquestes conclusions. Els resultats obtinguts, com a **impacte clínic**, ressalten la utilitat de la NGS com una eina fonamental per a la identificació de biomarcadors diagnòstics i terapèutics, i més que permetent l'aplicació d'estratègies de medicina personalitzada en pacients els amb CPCNP. L'associació entre mutacions específiques i subgrups de pacients subratlla la necessitat d'un enfocament individualitzat.

**Aquest estudi contribueix al coneixement de les característiques moleculars del CPCNP** i posa de manifest la rellevància d'integrar tecnologies avançades en la pràctica clínica per millorar el maneig d'aquesta malaltia complexa.

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Over Time [Internet]. Lyon: IARC; 2024 [citado el 27 dic 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/overtime/en>
2. European Cancer Information System (ECIS). 2022 new cancer cases and cancer deaths on the rise in the EU. *European Commission Joint Research Centre and International Agency for Research on Cancer* [Internet]. 2023 Sep [citado el 27 dic 2024]; Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2023 [Internet]. Madrid: SEOM; 2023 [citado el 27 dic 2024]. Disponible en: <https://www.seom.org>

4. Yatabe Y. Molecular pathology of non-small cell carcinoma. *Histopathology*. 2024;84(1):50–66.
5. Hendriks LEL, Remon J, Faivre-Finn C, Garassino MC, Heymach J V., Kerr KM, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):71.
6. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *European Respiratory Journal*. 2016;48(3).
7. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: A systematic research review. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(2):137–53.
8. Rolfo C, Mack P, Scagliotti G V., Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, et al. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021;16(10):1647–62.
9. López Zubizarreta M, Cordovilla Pérez R, Mateo Torracchi A, Guevara Velázquez V. Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of lung cancer after ecobronchoscopy in mining population. *Medicina Clínica (English Edition)*. 2022;158(2).
10. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(9):1243–60.
11. Cronin KA, Scott S, Firth AU, Sung H, Henley SJ, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*. 2022 Dec 15;128(24):4251–84.
12. Aldaco-Sarvide F, Valle-Solís AAE, Acosta-Gutiérrez D, Añorve-Bailón D, Ballesteros-Pino DA, Cervantes-Sánchez G, et al. Recomendaciones de oncólogos que trabajan en el ISSSTE para el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón avanzado 2020. *Latin american journal of clinical sciences and medical technology*. 2021;2(2).
13. GNU. GNU Operating System. GNU PSPP [Internet]. Disponible en: <https://www.gnu.org/software/pspp/>

14. Declaración de Helsinki – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>
15. Shirley M, Keam SJ. Aumolertinib: A Review in Non-Small Cell Lung Cancer. *Drugs*. 2022 Apr;82(5):577-584. doi: 10.1007/s40265-022-01695-2.
16. Wang G, Bai Y, Fu W, Feng Y, Chen W, Li G, et al. Daily cooking duration and its joint effects with genetic polymorphisms on lung cancer incidence: Results from a Chinese prospective cohort study. *Environ Res*. 2019 Dec;179(Pt A):108747. doi: 10.1016/j.envres.2019.108747.
17. Formanti Alonso L, Atienza Cuevas L, Romero García R, Mohigefer Barrera J, del Río Ignacio JJ, Santisteban Espejo A, et al. Estudio de variantes genéticas en 169 pacientes de cáncer de pulmón no microcítico. *Rev Esp Patol*. 2023;56(4):233-42. doi: [10.1016/j.patol.2023.06.002](https://doi.org/10.1016/j.patol.2023.06.002).
18. Dómine M, Moran T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):245–55. doi: 10.1007/s12094-019-02273-6

## 8. ANNEX

**ANNEX 1:** Classificació histològica de tumors pulmonars de l'OMS (2004, modificada a 2015).

HISTOLOGIC TYPE AND SUBTYPES	ICDO CODE
<b>EPITHELIAL TUMORS</b>	
<b>Adenocarcinoma</b>	8140/3
Lepidic adenocarcinomae	8250/3d
Acinar adenocarcinoma	8551/3d
Papillary adenocarcinoma	8260/3
Micropapillary adenocarcinomae	8265/3
Solid adenocarcinoma	8230/3
Invasive mucinous adenocarcinomae	8253/3d

Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma	8254/3d
Colloid adenocarcinoma	8480/3
Fetal adenocarcinoma	8333/3
Enteric adenocarcinomae	8144/3
Minimally invasive adenocarcinomae	
Nonmucinous	8256/3d
Mucinous	8257/3d
Preinvasive lesions	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0d
Adenocarcinoma in situ	
Nonmucinous	8250/2d
Mucinous	8253/2d
<b>Squamous cell carcinoma</b>	8070/3
Keratinizing squamous cell carcinomae	8071/3
Nonkeratinizing squamous cell carcinomae	8072/3
Basaloid squamous cell carcinomae	8083/3
Preinvasive lesion	
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2
<b>Neuroendocrine tumors</b>	
Small cell carcinoma	8041/3
Combined small cell carcinoma	8045/3
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Carcinoid tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3
Preinvasive lesion	
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0d
Large cell carcinoma	8012/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Large cell carcinoma	8012/3
Sarcomatoid carcinomas	
Pleomorphic carcinoma	8022/3

Spindle cell carcinoma	8032/3
Giant cell carcinoma	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Pulmonary blastoma	8972/3
Other and Unclassified carcinomas	
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3
NUT carcinomae	8023/3d
Salivary gland-type tumors	
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Adenoid cystic carcinoma	8200/3
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3
Pleomorphic adenoma	8940/0
<b>Papillomas</b>	
Squamous cell papilloma	8052/0
Exophytic	8052/0
Inverted	8053/0
Glandular papilloma	
Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
<b>Adenomas</b>	
Sclerosing pneumocytomae	8832/0
Alveolar adenoma	
Papillary adenoma	8260/0
Mucinous cystadenoma	8470/0
Mucous gland adenoma	8480/0
<b>MESENCHYMAL TUMORS</b>	
Pulmonary hamartom	
Pulmonary hamartom	8992/0d
Chondroma	9220/0
PEComatous tumors	
Lymphangioliomyomatosis	9174/1
PEComa, benigne	8714/0
Clear cell tumor	8005/0
PEComa, malignante	8714/3
Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	
Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Synovial sarcoma	9040/3
Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1–CREB1 translocatione	8842/3d

Myoepithelial tumorse	
Myoepithelioma	8982/0
Myoepithelial carcinoma	8982/3
<b>LYMPHOHISTIOCYTIC TUMORS</b>	
Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated	9699/3
Diffuse large cell lymphoma	9680/3
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B cell lymphomae	9712/3
Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Erdheim–Chester disease	9750/1
<b>TUMORS OF ECTOPIC ORIGIN</b>	
Germ cell tumors	
Teratoma, mature	9080/0
Teratoma, immature	9080/1
Intrapulmonary thymoma	8580/3
Melanoma	8270/3
Meningioma, NOS	9530/0
<b>METASTASTATIC TUMORS</b>	

**ANNEX 2:** Clasificació càncer de pulmó, 8a edició TNM - (2017).

<b>T</b> <b>CATEGORY</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>TX</b>	Tumor that is proven histopathologically (malignant cells in bronchopulmonary secretions/washings) but cannot be assessed or is not demonstrable radiologically or bronchoscopically.
<b>T0</b>	No evidence of primary tumor.
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Squamous cell carcinoma in situ.</li> <li>• Adenocarcinoma in situ (pure lepidic pattern and <math>\leq 3</math> cm in greatest dimension).</li> </ul>
<b>T1</b>  <b>SUBDIVISIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Size <math>\leq 3</math> cm.</li> <li>• Airway location: in or distal to the lobar bronchus.</li> <li>• Local invasion: none (surrounded by lung or visceral pleura)</li> </ul> <p>T1mi: Minimally invasive adenocarcinoma (pure lepidic pattern, <math>\leq 3</math> cm in greatest dimension and <math>\leq 5</math> mm invasion)—T1a (size <math>\leq 1</math> cm)—T1b (1 cm &lt; size <math>\leq 2</math> cm)—T1c (2 cm &lt; size <math>\leq 3</math> cm).</p>
<b>T2</b>	Any of the following characteristics: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Size: &gt;3 cm but <math>\leq 5</math> cm.</li> </ul>

<b>SUBDIVISIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Airway location: invasion of the main bronchus (regardless the distance to the carina) or presence of atelectasis or obstructive.</li> <li>Pneumonitis that extends to hilar region (whether it is involving part or the entire lung).</li> <li>Local invasion: visceral pleura (PL1 or PL2).</li> </ul> <p>Subdivisions: T2a (3 cm &lt; size ≤ 4 cm or cannot be determined) and T2b (4 cm &lt; size ≤ 5 cm).</p>
<b>T3</b>	<p>Any of the following characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Size: &gt;5 cm but ≤7 cm.</li> <li>Local invasion: direct invasion of chest wall (including superior sulcus tumors), parietal pleura (PL3), phrenic nerve, or parietal pericardium.</li> <li>Separate tumor nodule(s) in the same lobe of the primary tumor.</li> </ul>
<b>T4</b>	<p>Any of the following characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Size &gt;7 cm.</li> <li>Airway location: invasion of the carina or trachea.</li> <li>Local invasion: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, recurrent laryngeal nerve, esophagus or vertebral body.</li> <li>Separate tumor nodule(s) in an ipsilateral different lobe of the primary tumor.</li> </ul>
<b>N</b> <b>CATEGORY</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>NX</b>	Regional lymph nodes cannot be evaluated.
<b>N0</b>	No regional lymph nodes involvement.
<b>N1</b>	Involvement of ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes (includes direct extension to intrapulmonary nodes).
<b>N2</b>	Involvement of the ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph nodes.
<b>M</b> <b>CATEGORY</b>	<b>DEFINITION</b>
<b>M0</b>	No distant metastasis.
<b>M1</b>	Presence of distant metastasis.
<b>SUBDIVISIONS</b>	Subdivisions: M1a (separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe to that of the primary tumor or tumors with pleural or pericardial nodules or malignant effusion); M1b (single extrathoracic metastasis); M1c (multiple extrathoracic metastases to one or more organs).

<b>STAGE GROUPING</b>	
<b>Occult carcinoma</b>	(TxN0M0)
<b>Stage 0</b>	(TisN0M0)

<b>Stage IA1</b>	(T1aN0M0) (T1(mi)N0M0)
<b>Stage IA2</b>	(T1bN0M0)
<b>Stage IA3</b>	(T1cN0M0)
<b>Stage IB</b>	(T2aN0M0)
<b>Stage IIA</b>	(T2bN0M0)
<b>Stage IIB</b>	(T (1–2) N1M0) (T3N0M0)
<b>Stage IIIA</b>	(T (1–2) N2M0) (T3N1M0) (T4N (0–1)M0)
<b>Stage IIIB</b>	(T (1–2) N3M0) (T (3–4) N2M0)
<b>Stage IIIC</b>	(T (3–4) N3M0)
<b>Stage IVA</b>	(Any T, Any N, M1a, b)
<b>Stage IVB</b>	(Any T, Any N, M1c)

### ANNEX 3: Sigles utilitzades al text i taules

<b>SIGLES</b>	<b>DEFINICIÓ</b>
<b>CPCNP</b>	Carcinoma de Pulmó No Microcític
<b>NGS</b>	Next Generation Sequence / Seqüenciació genòmica de nova generació
<b>ADN</b>	Àcid Desoxiribonucleic
<b>ARN</b>	Àcid Ribonucleic
<b>TAC</b>	Tomografia Axial Computaritzada
<b>RX</b>	Radiografia de raig X
<b>RMN</b>	Ressonància Magnètica Nuclear
<b>SBRT</b>	Stereotactic Body Radiation Therapy
<b>PET</b>	Tomografia per Emissió de Positrons
<b>IASLC</b>	International Association for the Study of Lung Cancer
<b>UICC</b>	Unió Internacional Contra el Càncer
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>PAAF</b>	Punció Aspirativa amb Agulla Fina
<b>CEIm</b>	Comitè d'Ètica d'Investigació amb Medicaments
<b>TNM</b>	Classificació de Tumor (T), Nòdul (N), Metàstasi (M)
<b>ALK</b>	Anaplastic Lymphoma Kinase
<b>BRAF</b>	B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase
<b>EGFR</b>	Epidermal Growth Factor Receptor
<b>MET</b>	MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase
<b>KRAS</b>	irsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
<b>NTRK3</b>	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 3
<b>RET</b>	Rearranged during Transfection
<b>ROS1</b>	ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
<b>CD274</b>	Cluster of Differentiation 274 (També com PD-L1)
<b>ERBB2</b>	Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
<b>QT</b>	Quimioteràpia Sistèmica

<b>RT</b>	Radioteràpia
<b>PSPP</b>	Programa estadístic
<b>PD-L1</b>	Programmed Death-Ligand 1
<b>ADK</b>	Adenocarcinoma
<b>NOTCH</b>	Neurogenic locus notch homolog.
<b>FISH</b>	Fluorescence In Situ Hybridization
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica
<b>TKIs</b>	Tyrosine Kinase Inhibitors
<b>TP53</b>	Tumor Protein p53
<b>AC</b>	Altres carcinomes
<b>CCG</b>	Carcinoma de cèl·lules grans
<b>CE</b>	Carcinoma escamós
<b>CPD</b>	Carcinoma poc diferenciat
<b>Me</b>	Mitjana (estadística)
<b>IC</b>	Interval de confiança (estadística)
<b>EE</b>	Error estandard (estadística)

**TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVUACIÓ DEL TUTOR**


L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

**ENSENYAMENT:** GRAU MEDICINA

**NOM DE L'ALUMNE:** MARIA DOLORES GIL HIGUERAS

**TÍTOL DEL TREBALL:**

Analisi descriptiu de les mutacions predominants en pacients amb càncer de pulmó no microcític. Estudi en una mostra d'Anatomia Patològica de l' Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	10
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	10
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
La Maria Dolors Gil ha demostrat interès i implicació per la realització del treball de manera sobresalient.	
<b>MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)</b>	<b>10</b>

**AVUACIÓ:** FAVORABLE  NO FAVORABLE

**AUTORITZA** a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV\*\*?

SI  NO

\* Desaconsellat en casos de treballs amb dades de pacients i amb treballs potencialment publicables

**NOM I SIGNATURA DEL TUTOR\*\*:**

DAVID  
 PARADA  
 DOMINGUEZ  
 - DNI  
 39943087E

Firmado  
 digitalmente por  
 DAVID PARADA  
 DOMINGUEZ - DNI  
 39943087E  
 Fecha: 2024.12.20  
 08:30:10 +01'00'

\_\_Resus\_\_, a 30 de desembre de 2024\_\_

\*\*Lliurar una còpia al tutor i adjuntar una còpia amb la signatura original al Treball escrit. La suplantació de la signatura original està tipificada com a falta greu i serà objecte d'expedient.