



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**Facultad de Medicina
Departamento de Medicina**

TESIS DOCTORAL

*ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS EN EL CÁNCER DE
PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO: IMPACTO DE LA
INMUNOTERAPIA, LOS BIOMARCADORES Y LOS CUIDADOS
PALIATIVOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL*

Luis Posado Domínguez

2025

Directores:

Prof. Dr. Edel del Barco Morillo

Dr. Alejandro Olivares Hernández

Tutor:

Prof. Dr. Emilio Fonseca Sánchez



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

Prof. Dr. Emilio Fonseca Sánchez, Especialista en Oncología Médica, Profesor Titular de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca;

Prof. Dr. Edel del Barco Morillo, Especialista en Oncología Médica, Profesor Asociado de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca; Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca;

Dr. Alejandro Olivares Hernández, Especialista en Oncología Médica, Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada "Estrategias terapéuticas y pronósticas en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado: impacto de la inmunoterapia, los biomarcadores y los cuidados paliativos en la práctica clínica real", que presenta Don Luis Posado Domínguez, Médico Interno Residente de Oncología Médica en el Hospital Universitario de Salamanca, ha sido realizada bajo su dirección y reúne, a su juicio, los requisitos de calidad, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el Tribunal correspondiente y pueda optar al título de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos la presente en Salamanca, a 3 de noviembre de 2025.

EDEL DEL BARCO MORILLO - DNI 07958954B
Firmado digitalmente por
EDEL DEL BARCO MORILLO - DNI 07958954B
Fecha: 2025.10.31 10:21:21 +01'00'

Firmado por FONSECA SANCHEZ EMILIO - *2406** el día 31/10/2025**

Alejandro Olivares Olivares
Firmado digitalmente por Alejandro Olivares Olivares
Fecha: 2025.10.30 22:56:35 +01'00'

Prof. Dr. Emilio Fonseca Sánchez Prof. Dr. Edel del Barco Morillo Dr. Alejandro Olivares Hernández

"Pero dime, ¿Puede una persona soportar tanto dolor sin gritar? ¿Sin derrumbarse? ¿Puede uno llevar en su corazón tanta soledad, tanto miedo, y aun así permanecer de pie como si nada hubiera pasado? ¿No es extraño cómo podemos sonreír mientras ardemos por dentro? ¿Cómo podemos saludarnos mientras morimos lentamente? Mira a tu alrededor... todos llevan máscaras, todos esconden tras sus ojos una historia que no se atrevieron a contar, una herida que no pudieron oír. Amigo mío, no vivimos; interpretamos nuestros papeles brillantemente hasta el final, y cuando cae el telón, nadie oye los aplausos... nadie recuerda."

Fiodor Dostoievski

La presente Tesis Doctoral titulada “*Estrategias terapéuticas y pronósticas en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado: impacto de la inmunoterapia, los biomarcadores y los cuidados paliativos en la práctica clínica real*” es una tesis por compendio de los artículos que se enumeran a continuación, incluyendo la lista de los autores y su afiliación:

1. Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 ≥ 50 .

Transl Lung Cancer Res. 2024 Oct 31;13(10):2649-2659.

DOI: 10.21037/tlcr-24-513. Epub 2024 Oct 24.

Alejandro Olivares-Hernández^{1,2,3}, Luis Posado-Domínguez^{1,2}, Juan Carlos Redondo-González^{1,2}, Laura Corvo-Félix^{1,2}, Lorena Bellido Hernández^{1,2,3}, Emilio Fonseca-Sánchez^{1,2,3}, Edel del Barco-Morillo^{1,2,3}

¹ Unidad de Oncología Torácica, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Salamanca (HUSA), Salamanca, España.

² Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España.

³ Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

- (I) Concepción y diseño: A Olivares-Hernández, L Posado-Domínguez.
- (II) Apoyo administrativo: E Fonseca-Sánchez, E del Barco-Morillo.
- (III) Provisión de materiales del estudio o pacientes: JC Redondo-González, L Corvo-Félix, L Bellido Hernández.
- (IV) Recogida y recopilación de datos: A Olivares-Hernández, L Posado-Domínguez, JC Redondo-González, L Corvo-Félix.
- (V) Análisis e interpretación de los datos: A Olivares-Hernández, L Posado-Domínguez.
- (VI) Redacción del manuscrito: Todos los autores.
- (VII) Aprobación final del manuscrito: Todos los autores.

2. Prognostic Impact of Negative TTF-1 Biomarker in Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with chemo-immunotherapy: A Retrospective Cohort Study.

Transl Lung Cancer Res. 2025

DOI 10.21037/tlcr-2025-65

L Posado-Dominguez^{1,2}, A Olivares-Hernandez^{1,2}, D Morchon-Araujo ^{1,2}, L Figuero-Perez^{1,2}, L Bellido-Hernandez^{1,2}, L Corvo-Felix^{1,2}, J Roldan-Ruiz^{1,2}, I San Miguel-Arriegui^{2,3}, Emilio Fonseca-Sanchez^{1,2,4}, Edel del Barco-Morillo ^{1,2,4}

¹ Unidad de Oncología Torácica, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Salamanca (HUSA), Salamanca, España.

² Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España.

³ Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de Salamanca (HUSA), Salamanca, España.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

(I) Concepción y diseño: L Posado-Dominguez, A Olivares-Hernandez y D Morchon-Araujo.

(II) Apoyo administrativo: Edel Del Barco-Morillo y Emilio Fonseca-Sanchez.

(III) Provisión de materiales del estudio o pacientes: Todos los autores.

(IV) Recogida y recopilación de datos: L Posado-Dominguez, A Olivares-Hernandez, L Bellido-Hernandez y Edel Del Barco-Morillo.

(V) Análisis e interpretación de los datos: L Posado-Domínguez y A Olivares-Hernández.

(VI) Redacción del manuscrito: L Posado-Dominguez.

(VII) Aprobación final del manuscrito: Todos los autores.

3. Active Treatment at End of Life. Importance of Palliative Care in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Cohort Study

Ann Palliat Med. 2025 Jan; 14 (1): 29-42

DOI: 10.21037/apm-24-97

Luis Posado-Domínguez MD^{1,2}, Alejandro Olivares-Hernández PhD^{1,2}, Lorena Bellido-Hernández PhD ^{1,2}, María Martín-Galache MD^{2,3}, Jonnathan Roldán-Ruíz MD^{1,2}, Laura Corvo-Félix MD^{1,2}, Emilio Fonseca-Sánchez PhD^{1,2,4}, Edel Del Barco-Morillo PhD ^{1,2,4}

¹ Unidad de Oncología Torácica, Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Salamanca (HUSA), Salamanca, España.

² Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España.

³ Unidad de Oncología Pediátrica, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Salamanca (HUSA), Salamanca, España.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

- (I) Concepción y diseño: L Posado-Domínguez y Alejandro Olivares-Hernández.
- (II) Apoyo administrativo: Edel Del Barco-Morillo y Emilio Fonseca-Sánchez.
- (III) Provisión de materiales del estudio o pacientes: Todos los autores.
- (IV) Recogida y recopilación de datos: L Posado-Domínguez.
- (V) Análisis e interpretación de los datos: L Posado-Domínguez and Alejandro Olivares-Hernández.
- (VI) Redacción del manuscrito: Todos los autores.
- (VII) Aprobación final del manuscrito: Todos los autores.

Los resultados de este trabajo también han sido objeto de otras publicaciones en revistas y presentaciones en los siguientes congresos científicos:

- ***Publicaciones científicas***

- **Current and future perspectives in clinical practice in KRAS-mutated non-small cell lung cancer: a literature review.**

Revisión publicada en: Precision Cancer Medicine, Precis Cancer Med 2025;8:1
<https://dx.doi.org/10.21037/pcm-23-26>

- **Inflammatory Mesenteric Disease and Sarcoidosis-like Reaction in a Patient with Lung Adenocarcinoma Who Received Pembrolizumab: Paraneoplastic Syndrome, Secondary to Checkpoint Inhibitor or Chance Finding?**

Caso clínico publicado en: Curr Oncol. 2024 Nov18;31(11):7319-7329. doi: 10.3390/curroncol31110540.

- **Perfil genético para la detección de una firma que permita predecir la respuesta a inmunoterapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Estudio preliminar.**

- Autor: Luis Posado Domínguez
- Directores: Dr. Edel del Barco Morillo y Dr. Alejandro Olivares Hernández

Correspondiente al Trabajo de Fin de Máster realizado en el curso 2022-2023 para el Máster en Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Enfermo Oncológico.

- **Publicaciones en Congresos**

- 1) Toxicidad cutánea y tiroidea como factor predictivo de respuesta a inmunoterapia en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. **Póster, 15 Congress on Lung Cancer, Madrid, 23 y 24 de noviembre de 2023.** Autores: Luis Posado Domínguez, Pablo Díaz Sánchez, (...), Edel del Barco Morillo, Juan Jesús Cruz Hernández.
- 2) Análisis del valor pronóstico de la ocupación laboral en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastásico. Póster, **15 Congress on Lung Cancer, Madrid, 23 y 24 de noviembre de 2023.** Autores: Luis Posado Domínguez, Juan Carlos Redondo González, (...), Edel del Barco Morillo, Emilio Fonseca Sánchez.
- 3) Impacto de la presencia de metástasis suprarrenales como biomarcador clínico pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico- Póster, **15 Congress on Lung Cancer, Madrid, 23 y 24 de noviembre de 2023.** Autores: Luis Posado Domínguez, Alejandro Olivares Hernández, (...), Lorena Bellido Hernández, Edel del Barco Morillo.
- 4) **ESMO Lung Cancer Congress, Praga, 2024, marzo. Póster 186 P.** Posado-Domínguez, L., Hernandez, A. O., Hernández, L. B., Ruíz, J. R., González, J. C. R., Sánchez, P. D., Pérez, L. F., Araujo, D. M., Garijo-Martínez, M. C., Felix, L. C., Brage, E. T., Gutiérrez, Á. L., Martín, E. P., Amores Martín, M. A., Puertas, P. R., Rodrigues, A., López, B. R., Sánchez, C. A. A. R., Sánchez, E. F., & Morillo, E. del B. (2024). 186P Impact of poverty and depopulation on the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer. *ESMO Open*, 9(102760), 102760. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102760>
- 5) Impacto socioeconómico en la supervivencia de pacientes con cáncer de pulmón metastásico. Tipo de trabajo: comunicación oral. **30 Congreso Nacional de Medicina General y de Familia (SEMG). A Coruña, junio de 2024.** Autores: Luis Posado Domínguez, Francisco Luis Centeno, Teresa Domínguez Rodríguez, Andrés Carrascal Pérez, Edel del Barco Morillo, Emilio Fonseca Sánchez.
- 6) **SEOM 2024, Madrid, octubre. E-204 Título:** Tratamiento oncológico en el final de la vida. Importancia de los cuidados paliativos en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. **Autores:** Luis Posado Domínguez, Alejandro Olivares Hernández, Lorena Bellido Hernández, Juan Carlos Redondo González, Pablo Díaz Sánchez, Claudia María Sanz Blanco, Sofía Lorena Espinal Marcos,

Carlos Fajardo Flores, Jonnathan Roldán Ruíz, María Carmen Garijo Martín, Laura Corvo Félix, Elena Pablo Martín, Daniel Morchón Araujo, Emilio Fonseca Sánchez, Edel Del Barco Morillo. Incluida en la obra “Libro de comunicaciones SEOM 2024” (ISBN: 978-84-88014-58-0) durante el Congreso SEOM 2024, celebrado en Madrid del 15 al 18 de octubre de 2024.

- 7) **SEOM 2024, Madrid, octubre. E-210 Título:** Tratamiento oncológico en el final de la vida. Importancia de los cuidados paliativos en pacientes con cáncer de pulmón metastásico **Autores:** Luis Posado Domínguez, Sofía Lorena Espinal Matos, Edel Del Barco Morillo, Lorena Bellido Hernández, María Isabel Rihuete Galve, Jonnathan Roldán Ruíz, María Carmen Garijo Martínez, Laura Corvo Félix, Daniel Morchón Araujo, Pablo Díaz Sánchez, Juan Carlos Redondo González, Claudia María Sanz Blanco, Elena Pablo Martín, Emilio Fonseca Sánchez, Alejandro Olivares Hernández. Incluida en la obra “Libro de comunicaciones SEOM 2024” (ISBN: 978-84-88014-58-0) durante el Congreso SEOM 2024, celebrado en Madrid del 15 al 18 de octubre de 2024.
- 8) **SEOM 2024, Madrid, octubre. E-276 Título:** segunda línea de tratamiento en cáncer de pulmón metastásico. Influencia de PD-L1 y tiempo de progresión a 1L en la supervivencia. **Autores:** Luis Posado Domínguez, Edel Del Barco Morillo, Lorena Bellido Hernández, Daniel Morchón Araujo, Pablo Díaz Sánchez, Juan Carlos Redondo González, María Carmen Garijo Martínez, Sofía Lorena Espinal Matos, Claudia María Sanz Blanco, Carlos Fajardo Flores, Jonnathan Roldán Ruíz, Emilio Fonseca Sánchez, Rebeca Lozano Mejorada, Alejandro Olivares Hernández. Incluida en la obra “Libro de comunicaciones SEOM 2024” (ISBN: 978-84-88014-58-0) durante el Congreso SEOM 2024, celebrado en Madrid del 15 al 18 de octubre de 2024.
- 9) **SEOM 2024, Madrid, octubre. E-286 Título:** Biomarcadores tradicionales en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. ECOG, albúmina y lactato deshidrogenasa **Autores:** Luis Posado Domínguez, Alejandro Olivares Hernández, Lorena Bellido Hernández, Pablo Díaz Sánchez, Juan Carlos Redondo González, Laura Corvo Félix, Elena Pablo Martín, Sofía Lorena Espinal Matos, Claudia María Sanz Blanco, Carlos Fajardo Flores, Emilio Fonseca Sánchez, Edel Del Barco Morillo. Incluida en la obra “Libro de comunicaciones SEOM 2024” (ISBN: 978-84-88014-58-0) durante el Congreso SEOM 2024, celebrado en Madrid del 15 al 18 de octubre de 2024.

- 10) **XII Educational Symposium of the Spanish Lung Cancer Group, Madrid, Noviembre 2024.** TTF1 negativity as a biomarker of poor prognosis in stage IV lung adenocarcinoma. Autores: Luis Posado Domínguez, Alejandro Olivares Hernández, Edel del Barco Morillo.
- 11) **XII Educational Symposium of the Spanish Lung Cancer Group, Madrid, Noviembre 2024.** Progression-Free survival as a strong predictor of long-term benefit with immunotherapy in stage IV NSCLC: insights from a cohort study.
- 12) **XII Educational Symposium of the Spanish Lung Cancer Group, Madrid, Noviembre 2024.** The impact of palliative care on end-of-life treatment decisions and survival in advanced NSCLC: a cohort study.
- 13) **ESMO Asia 2024, Singapur, Diciembre. Abstract 362, Mini Oral Communication.** Active treatment in final weeks of life. Importance of palliative care in advanced non-small-cell lung cancer. L. Posado-Domínguez, A. Olivares-Hernández, L. Bellido-Hernández, P. Díaz-Sánchez, C.M. Sanz-Blanco, S.L. Espinal-Matos, J. Roldán-Ruíz, L. Figuero-Pérez, L. Félix, M.D.C. Garijo-Martínez, E.-Fonseca-Sánchez, E. Del Barco Morillo.
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(24\)04543-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)04543-5/fulltext)

- Premios

- Una parte preliminar del presente trabajo fue desarrollada en el contexto del Trabajo de Fin de Máster titulado “*Perfil genético para la detección de una firma que permita predecir la respuesta a inmunoterapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Estudio preliminar*” del Máster en Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Enfermo Oncológico de la Universidad de Salamanca, siendo reconocida con el Premio Extraordinario de Fin de Máster otorgado por dicha institución.

AGRADECIMIENTOS

“Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años y son muy buenos. Pero hay los que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles.”

Bertolt Brecht

He sido un hombre que ha tenido la inmensa suerte de tener unos padres maravillosos, capaces de sacrificar todo porque a mi hermana y a mí nunca nos faltara nada. Durante años, fuimos muchas veces de visita a las casas de mis abuelos, en distintos pueblos de la provincia de Zamora. En aquellos hogares encontré la humildad más absoluta, la simpleza, la carencia de todo aquello que no fuera necesario. Durante muchos años traté de comprender como había sido la infancia de mis padres y, con el paso del tiempo, entendí que uno de sus mayores méritos ha sido que nunca haya podido hacerme a la más mínima idea.

En octubre de 2020 conocí al Dr. Alejandro Olivares. Fue pura casualidad, como muchas de las cosas buenas que me han pasado en la vida. Era el tutor que figuraba al final de la lista de los Trabajos de Fin de Grado y nadie lo había seleccionado todavía. El mundo no sigue reglas. Él fue, junto al Dr. Juan Jesús Cruz y posteriormente el Dr. Edel Del Barco, quienes me hicieron pensar que la Oncología era algo más que sólo medicina. Es algo que trasciende al humanismo y la reflexión, al “yo y mi circunstancia”. Ser oncólogo es uno de los mayores retos a los que alguien se puede enfrentar. Durante estos años he comprobado como pone a prueba la integridad tanto física como moral, me ha llevado al límite de mis capacidades. Espero estar, algún día, a la altura de mis maestros. Les agradezco todo.

A mi jefe, el Dr. Emilio Fonseca. Porque a veces damos por hecho que la simpatía, la cercanía y la amabilidad han de estar siempre presentes y son pocos los que lo consiguen. Porque ha sido capaz de eliminar muchos obstáculos en este camino.

A la Dra. Lorena Bellido. Sin su trabajo esta tesis doctoral nunca hubiera sido posible. Muchas gracias.

A la Dra. Arantxa Amores, le deseo que la vida le traiga todo lo que los últimos años le quitaron. Gracias por toda tu ayuda.

Al Dr. Luis Figuero, por haberme enseñado tanto, por tu ayuda desinteresada y las tardes que te has quedado conmigo en el hospital para ayudarme en mis proyectos.

A mis CoR, Pablo y Juan Carlos porque, de alguna manera, hemos sabido ser un equipo durante este trayecto.

A todos los trabajadores del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Salamanca.

Al Dr. Jesús Iñaki Gómez, por haber sido uno de los artífices de que yo pueda estar aquí hoy. Por aquel día en el que, con 15 años, me inventé una excusa para no acudir un viernes al entrenamiento y vino a buscarme a mi casa para obligarme a ir. Porque si en la vida de uno da con personas así, es más difícil salirse del camino.

A mi hermana Marta, incondicional. Porque su aprecio, en gran parte inmerecido, ha sido combustible para seguir adelante.

A mi hermano Pablo, por aquel día del cambio. Por no haberme fallado nunca. A David.

A mis abuelos, por su estoicismo. Porque sin tener nada fueron capaces de darlo todo.

A todos los buenos amigos que entendieron las ausencias y me acompañan desde hace tantos años, os quiero mucho. A Tomás, siempre pendiente.

A Julio, por tantas veces perdernos con la bicicleta por la Sierra de la Culebra.

A todas las personas que me acompañaron en alguna parte del camino, a las que decepcioné y a las que no supe agradecer ni entregarles todo lo que esperaban de mí.

A Miriam, por aquel beso en la frente.

ÍNDICE

<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	- 23 -
<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	- 29 -
<i>LISTADO DE ABREVIATURAS</i>	- 31 -
1. INTRODUCCIÓN	- 33 -
1.1 Historia y evolución del cáncer de pulmón.....	- 33 -
1.2 Epidemiología del cáncer de pulmón	42
1.3 Factores de riesgo.....	47
1.4 Clasificación de los tumores de pulmón.....	49
1.4.1 Carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM)	50
1.4.2 Carcinoma microcítico de pulmón.....	52
1.4.3 Tumores neuroendocrinos de pulmón.....	53
1.5 Estadificación.....	53
1.6 Biología molecular	55
1.7 Modalidades de tratamiento sistémico del cáncer de pulmón no microcítico avanzado	57
1.7.1 Quimioterapia.....	57
1.7.2 Inmunoterapia	57
1.7.3 Dianas terapéuticas.....	58
1.8 Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado	59
1.8.1 Primera línea	59
1.8.2 Segunda línea	61
1.8.3 Tercera línea y posteriores	62
1.8.4 Cuidados paliativos.....	63
1.9 Factores pronósticos en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico	65
2. JUSTIFICACIÓN GLOBAL	69
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
4. MATERIAL Y MÉTODOS	73

4.1 Prognostic impact of negative TTF-1 biomarker in metastatic lung adenocarcinoma treated with chemo-immunotherapy: a retrospective cohort study.	74
4.1.1 Criterios de inclusión y exclusión	74
4.1.2 Variables clínicas y moleculares.....	75
4.1.3 Análisis estadístico	76
4.2 Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 $\geq 50\%$.	77
4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	77
4.2.2 Variables recogidas.....	77
4.2.3 Análisis estadístico	78
4.2.4 Comparación con cohortes históricas	78
4.3 Active treatment at the end of life—importance of palliative care in advanced non-small cell lung cancer: a cohort study.....	79
4.3.1 Criterios de inclusión y exclusión	79
4.3.2 Variables recogidas.....	79
4.3.3 Análisis de subgrupos.....	80
4.3.4 Análisis estadístico	81
5. RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	83
5.1 Prognostic impact of negative TTF-1 biomarker in metastatic lung adenocarcinoma treated with chemo-immunotherapy: a retrospective cohort study.	83
5.1.1 Análisis descriptivo global según expresión de TTF-1	83
5.1.2 Análisis específico en pacientes con PD-L1 $< 50\%$	86
5.1.3 Supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP)	88
5.1.4 Análisis multivariante	91
5.1.5 Discusión	92
5.2 Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 $\geq 50\%$.	100
5.2.1 Características generales de la muestra.....	100
5.2.2 Cohortes históricas	103
5.2.3 Segunda línea con platino.....	103

5.2.4 Tercera línea y posteriores	104
5.2.5 Discusión	105
5.3 Active treatment at the end of life—importance of palliative care in advanced non-small cell lung cancer: a cohort study.....	109
5.3.1 Características de la población de estudio.....	109
5.3.2 Análisis estadístico de la supervivencia.....	112
5.3.3 Tratamiento activo durante las tres últimas semanas de vida.....	114
5.3.4 Análisis de subgrupos (Tabla 10).....	114
5.3.5 Discusión	117
6. DISCUSIÓN FINAL	125
7. CONCLUSIONES.....	133
8. BIBLIOGRAFÍA.....	135
ARTÍCULOS	149
RESUMEN EN CASTELLANO	164
RESUMEN EN CASTELLANO	176
RESUMEN EN CASTELLANO	192

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Extraída del artículo “Tobacco smoking and longevity” publicado por el Dr. Raymond Pearl en 1938. Dibuja tres curvas de supervivencia en varones blancos de más de 30 años dividiéndolos en grupos atendiendo a la cantidad de cigarrillos que consumían diariamente. - 34 -

Figura 2. Extraída del artículo “The epidemiology of cancer of the bronchus: facts and suppositions” publicado por el Dr. Ernest L. Wynder en 1966. Refleja la tasa de mortalidad de diferentes tipos de cáncer en mujeres entre los años 1930 y 1962, destaca el descenso progresivo de la mortalidad por CP pasando de aproximadamente 20 fallecimientos por cada 100.000 mujeres en 1930 a menos de 10 por cada 100.000 decesos en 1962. - 35 -

Figura 3. Extraída del artículo “The epidemiology of cancer of the bronchus: facts and suppositions” publicado por el Dr. Ernest L. Wynder en 1966. Refleja la tasa de mortalidad de diferentes tipos de cáncer en hombres entre los años 1930 y 1962. Destaca el ascenso meteórico del CP, motivado en gran medida por la comercialización a gran escala de cigarrillos. En 1930 suponía menos de 5 fallecimientos por cada 100.000 hombres mientras que en 1962 estaba implicado en casi 40 de cada 100.000 muertes. - 35 -

Figura 4. Evolución histórica del tratamiento del CPNM desde 1960 hasta 2024.41

Figura 5. Número absoluto de nuevos casos de cáncer en el mundo (ambos sexos, 2022). Gráfico de elaboración propia a partir de datos de GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).42

Figura 6. Mortalidad global por cáncer en hombres (casos absolutos, 2022). Gráfico de elaboración propia a partir de datos de GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).	41
Figura 7. Mortalidad global por cáncer en mujeres (casos absolutos, 2022). Gráfico de elaboración propia a partir de datos de GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).	44
Figura 8. Nuevos casos de cáncer en España (2022, casos absolutos). Gráfico de elaboración propia utilizando estimaciones publicadas por GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).	45
Figura 9. Muertes por cáncer en España (2022, casos absolutos). Gráfico de elaboración propia utilizando estimaciones publicadas por GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).	46
Figura 10. Obtenida de la web del CSN. En color naranja aquellos lugares en donde el 90% de los edificios presenta una concentración de radón superior a 400 Bq/m ³ . En magenta aquellos donde la concentración se sitúa entre 301 y 400 Bq/m ³ . El límite recomendado por la OMS es de 300 Bq/m ³ .	49
Figura 11. Distribución estimada de mutaciones driver en adenocarcinoma de pulmón. Gráfico de elaboración propia a partir de datos publicados por The Cancer Genome Atlas (TCGA) y por Olmedo ME et al. New horizons for uncommon mutations in non-small cell lung cancer: BRAF, KRAS, RET, MET, NTRK, HER2 (55,57).	56

Figura 12. Curva de Kaplan–Meier de SG en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y baja expresión de PD-L1 (<50%), estratificados según el estado de TTF-1. En azul se representan los pacientes TTF-1+ y en rojo los TTF-1–..... 89

Figura 13. Curva de Kaplan–Meier de SG en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y baja expresión de PD-L1 (<50%) que recibieron tratamiento de primera línea con platino–pemetrexed–pembrolizumab, estratificados según el estado de TTF-1. En azul se representan los pacientes TTF-1+ y en rojo los TTF-1–..... 90

Figura 14. Curva de Kaplan–Meier de SLP en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y baja expresión de PD-L1 (<50%) que recibieron tratamiento de primera línea con platino–pemetrexed–pembrolizumab, estratificados según el estado de TTF-1. En azul se representan los pacientes TTF-1+ y en rojo los TTF-1–..... 90

Figura 15. Diagrama de bosque del análisis multivariante de supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. Se muestran las razones de riesgos (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC) para diversas variables clínicas y moleculares..... 89

Figura 16. Supervivencia desde el último ciclo de tratamiento. En azul, pacientes valorados por la unidad de Cuidados Paliativos; en verde, los no valorados. En los pacientes valorados por el equipo de Cuidados Paliativos, la supervivencia tras el último ciclo fue de 56 días (IC 95%: 41,6–70,4) frente a 27 días en quienes no habían sido valorados (IC 95%: 19,4–34,5) (p Log-Rank < 0,001).....113

Figura 17. Supervivencia (en días) desde la administración del último ciclo en pacientes en primera línea de tratamiento (azul: valorados por Cuidados Paliativos; verde: no valorados). En total, 57 pacientes estaban recibiendo su primera línea, 19 de los cuales habían sido evaluados por la unidad de Cuidados

Paliativos. En este grupo, la supervivencia fue de 66 días (IC 95%: 45,1–85,9) frente a 28 días (IC 95%: 21,0–35,0) en los pacientes en primera línea que no habían sido evaluados (p Log-Rank < 0,001; p Breslow < 0,001).113

Figura 18. Supervivencia (en días) desde la administración del último ciclo en pacientes con ECOG 2 (azul: valorados por Cuidados Paliativos; verde: no valorados). De 60 pacientes con ECOG 2, 31 habían sido evaluados por la unidad de Cuidados Paliativos; su supervivencia tras el último ciclo fue de 56 días (IC 95%: 42,9–69,1) frente a 23 días (IC 95%: 19,5–26,5) en los no evaluados (p Log-Rank < 0,001; p Breslow < 0,001).116

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales estudios con terapias basadas en platino en CPNM avanzado o metastásico. - 39 -

Tabla 2. SG y SLP en ensayos 001, 189, 407 y 042, trabajos pivotaes que condujeron a la aprobación de IO en la primera línea de tratamiento de CPNMm.. 61

Tabla 3. Características clínicas, moleculares y del tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV, según la expresión de TTF-1. ... 82

Tabla 4. Características clínicas, moleculares y del tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV y PD-L1 < 50%, según la expresión de TTF-1..... 84

Tabla 5. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV según la expresión de TTF-1..... 86

Tabla 6. Revisión de los estudios disponibles sobre supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según la expresión de TTF-1..... 97

Tabla 7. Características generales de la muestra. 100

Tabla 8. Resultados de las terapias basadas en platino en CPNMm después de la primera línea con IO..... 101

Tabla 9. Tabla de frecuencias. Incluye las características de la población incluida en el estudio.	108
Tabla 10. Supervivencia (en días) desde la administración del último ciclo en la población del estudio y en diferentes subgrupos.	114
Tabla 11. Análisis multivariante mediante regresión de Cox para evaluar el impacto de diferentes variables en la distancia (en días) entre la administración del último ciclo de tratamiento y el fallecimiento.	115
Tabla 12. Análisis multivariante mediante regresión logística binaria que examina la asociación entre diferentes variables predictoras y la administración de tratamiento activo en las últimas tres semanas de vida.	115

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **ASCO:** *American Society of Clinical Oncology* — Sociedad Americana de Oncología Clínica.
- **BL:** biopsia líquida.
- **BSC (*Best Supportive Care*):** mejor tratamiento de soporte.
- **CK: (*Cytokeratin*).** Citoqueratina.
- **CM:** cáncer de mama.
- **CMP:** carcinoma microcítico de pulmón.
- **CP:** cáncer de pulmón.
- **CPNMm:** cáncer de pulmón no microcítico metastásico.
- **CCR:** cáncer colorrectal.
- **CSN:** Consejo de Seguridad Nuclear.
- **CUPAL:** cuidados paliativos.
- **ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*):** escala de estado funcional.
- **EE. UU:** Estados Unidos.
- **EMA (*European Medicines Agency*):** Agencia Europea del Medicamento.
- **EMT:** transición epitelio-mesénquima.
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- **ESMO:** *European Society for Medical Oncology* — Sociedad Europea de Oncología Médica.
- **G-CSF:** *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* — Factor estimulante de colonias de granulocitos.
- **HR (*Hazard Ratio*):** razón de riesgos.
- **HUSA:** Hospital Universitario de Salamanca.
- **HUSA-SOM:** Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Salamanca.
- **IARC (*International Agency for Research on Cancer*):** Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.
- **IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*):** Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.
- **IC:** intervalo de confianza.
- **IHQ:** inmunohistoquímica.

- **IO:** inmunoterapia.
- **IRAEs (*Immune-Related Adverse Events*):** eventos adversos inmunorrelacionados.
- **ITK:** inhibidor de tirosina quinasa.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OR (*Odds Ratio*):** razón de momios/odds.
- **PD-L1: (*Programmed Death-Ligand 1*).** Ligando de muerte programada 1.
- **PS (*Performance Status*):** estado funcional.
- **QT:** quimioterapia.
- **RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*** — Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.
- **RIC:** rango intercuartílico.
- **RT:** radioterapia.
- **SBRT (*Stereotactic Body Radiotherapy*):** radioterapia estereotáctica corporal.
- **SG:** supervivencia global.
- **SLP:** supervivencia libre de progresión.
- **SNC:** sistema nervioso central.
- **TCGA (*The Cancer Genome Atlas Program*):** Programa Atlas del Genoma del Cáncer.
- **TPS (*Tumor Proportion Score*):** proporción de células tumorales positivas para PD-L1.
- **TRO:** tasa de respuesta objetiva.
- **TTF-1: (*Thyroid Transcription Factor-1*).** Factor de transcripción tiroideo 1.
- **UC:** último ciclo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Historia y evolución del cáncer de pulmón

Los primeros reportes sobre lo que hoy identificamos como cáncer de pulmón (CP) surgieron en mineros del siglo XVI. En su tratado *De Re Metallica* (1556), el médico y metalurgista Georgius Agricola describió una dolencia común entre los trabajadores de las minas de Schneeberg, en la región de los montes de Erzgebirge, caracterizada por tos persistente, dificultad respiratoria y un progresivo deterioro físico. Aunque no utilizó el término "cáncer" —inexistente aún en la medicina de su época como diagnóstico específico—, se ha sugerido que muchos de estos casos, conocidos como *Bergsucht* o “consunción del minero”, podrían haber correspondido a lo que actualmente reconocemos como CP secundario a exposición crónica a polvo de metales pesados y radón (1).

Más de tres siglos después, en 1879, Härting y Hesse documentaron formalmente una elevada incidencia de CP en los mismos distritos mineros, al constatar que hasta el 75 % de los trabajadores de Schneeberg moría por tumores pulmonares. Muchos de estos casos habían sido diagnosticados erróneamente como tuberculosis (2).

A finales del siglo XIX se mecanizó el proceso de elaboración de cigarrillos, lo que impulsó su producción en masa y abarató su coste, haciéndolo accesible a la población general. Este avance industrial catapultó a la industria tabacalera y, con ello, propició el crecimiento de una enfermedad, el CP, que hasta bien entrada la primera mitad del siglo XX apenas figuraba en los tratados de Medicina General.

En 1938, el Dr. Raymond Pearl publicó en *Science* uno de los primeros estudios que relacionaban el consumo de cigarrillos con una menor esperanza de vida. A partir de datos recogidos en hombres blancos mayores de 30 años, Pearl observó que la supervivencia disminuía de forma proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados diariamente, sentando las bases de una asociación que, aunque incipiente, comenzaba a ser estadísticamente evidente (Figura 1) (3).

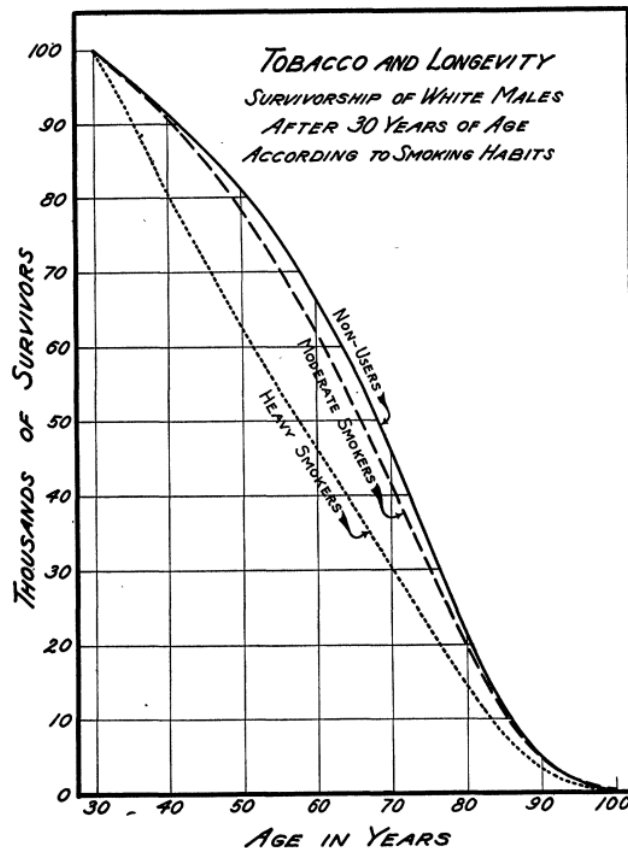


Figura 1. Extraída del artículo "Tobacco smoking and longevity" publicado por el Dr. Raymond Pearl en 1938. Dibuja tres curvas de supervivencia en varones blancos de más de 30 años dividiéndolos en grupos atendiendo a la cantidad de cigarrillos que consumían diariamente.

Durante las décadas siguientes, varios investigadores profundizaron en esta relación. En 1966, el Dr. Ernest Wynder, en su artículo "*The Epidemiology of Cancer of the Bronchus: Facts and Suppositions*", mostró cómo la incidencia de CP se había disparado de forma alarmante, especialmente en varones. En 1930, este tumor representaba menos de 5 muertes por cada 100.000 hombres en Estados Unidos (EE.UU); en 1962, la cifra se había multiplicado por ocho, alcanzando casi 40 por cada 100.000. En mujeres, en cambio, se observaba una tendencia inversa: la mortalidad por CP pasó de aproximadamente 20 muertes por cada 100.000 en 1930 a menos de 10 en 1962 (Figuras 2 y 3) (4).

Aunque no existen estudios definitivos que expliquen por completo esta reducción, se ha postulado que pudo deberse al menor consumo de tabaco en mujeres durante la primera mitad del siglo XX, junto con una menor exposición ocupacional a carcinógenos industriales y a la distinta distribución histológica de los tumores en ambos sexos. En cualquier caso, la epidemiología del CP en mujeres cambiaría drásticamente en las

décadas posteriores, cuando el tabaquismo comenzó a extenderse también entre la población femenina (5,6).

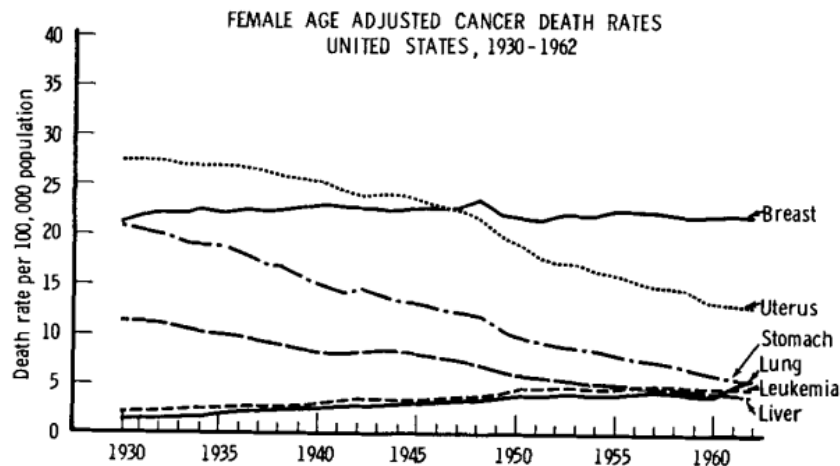


Figura 2. Extraída del artículo “The epidemiology of cancer of the bronchus: facts and suppositions” publicado por el Dr. Ernest L. Wynder en 1966. Refleja la tasa de mortalidad de diferentes tipos de cáncer en mujeres entre los años 1930 y 1962, destaca el descenso progresivo de la mortalidad por CP pasando de aproximadamente 20 fallecimientos por cada 100.000 mujeres en 1930 a menos de 10 por cada 100.000 decesos en 1962.

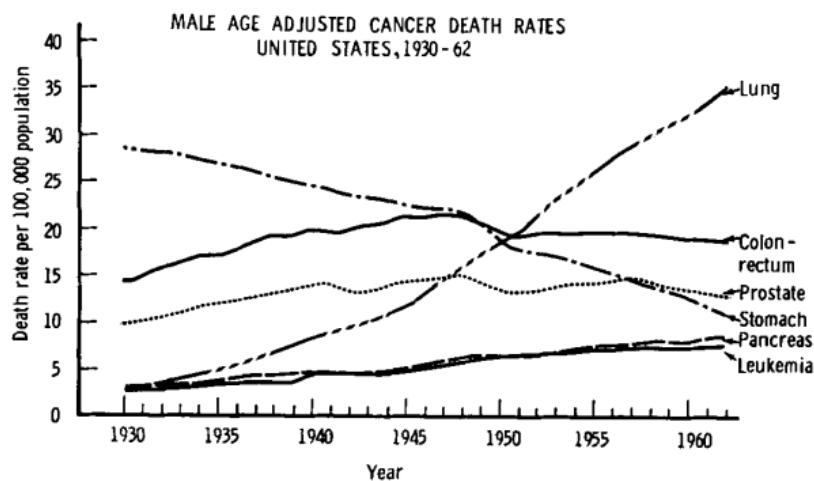


Figura 3. Extraída del artículo “The epidemiology of cancer of the bronchus: facts and suppositions” publicado por el Dr. Ernest L. Wynder en 1966. Refleja la tasa de mortalidad de diferentes tipos de cáncer en hombres entre los años 1930 y 1962. Destaca el ascenso meteórico del CP, motivado en gran medida por la comercialización a gran escala de cigarrillos. En 1930 suponía menos de 5 fallecimientos por cada 100.000 hombres mientras que en 1962 estaba implicado en casi 40 de cada 100.000 muertes.

Este contexto propició los primeros grandes estudios epidemiológicos que demostrarían la relación entre fumar y padecer CP. En 1951, Richard Doll y Austin Bradford

Hill iniciaron el *British Doctors Study*, un estudio prospectivo que siguió durante décadas a más de 34.000 médicos británicos. Su objetivo era estudiar de forma rigurosa, en una población médica homogénea y bien documentada, la relación entre tabaquismo y mortalidad. Los primeros resultados se publicaron en 1954, pero fue en 1964 cuando se difundieron los datos acumulados tras una década de seguimiento. En ellos, se mostró de forma inequívoca que la mortalidad por CP era varias veces mayor en fumadores activos, especialmente en aquellos que consumían más de 25 cigarrillos diarios. También se observó que abandonar el hábito se asociaba con una reducción significativa del riesgo, hallazgo clave que reforzó las estrategias de prevención (7).

Por primera vez, la comunidad médica contaba con evidencia sólida, de calidad metodológica, sobre la relación causal entre tabaco y CP. El *British Doctors Study* no solo confirmó lo que muchos ya sospechaban, sino que cambió para siempre la percepción del tabaco como producto inofensivo.

El 11 de enero de 1964, apenas unos meses después de publicarse estos resultados, el director general de Salud Pública de EE.UU, el Dr. Luther Terry, presentó públicamente un informe de 400 páginas que alertaba sobre los efectos perjudiciales del tabaco, incluyendo su papel causal en el desarrollo del cáncer (8). En ese momento, más del 50 % de la población adulta estadounidense era fumadora activa.

Hasta la década de los 70, el tratamiento estándar para los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico (CPNMm) se limitaba al mejor tratamiento de soporte (*best supportive care*, *BSC*) combinado en algunos casos con radioterapia (RT) paliativa, con una supervivencia media inferior a 4 meses (9). La introducción del cisplatino como agente único permitió prolongar modestamente la supervivencia, hasta cifras cercanas a los 6 meses (10).

En los años ochenta, se llevaron a cabo los primeros estudios que evaluaron los dobles basados en platino combinados con quimioterápicos de primera generación. Ensayos como el ECOG EST 1581, ECOG EST 1583 y el SWOG trial incluyeron a más de 1.900 pacientes y mostraron tasas de respuesta objetiva (TRO) entre el 6% y el 31%, con una supervivencia global (SG) de 24,5 a 31 semanas, sin diferencias significativas entre ellos (11).

Posteriormente, Le Chevalier et al. realizaron el primer estudio que evaluó dobles de platino con nuevos quimioterápicos de segunda generación, comparando cisplatino-vinorelbina frente a cisplatino-vindesina y vinorelbina en monoterapia. Este ensayo permitió extraer dos conclusiones clave: la combinación de cisplatino con un citotóxico de nueva generación mejoraba tanto la SG como la TRO, y los dobles con platino eran claramente superiores a la monoterapia (12).

Los ensayos clínicos de finales de los años ochenta y la década de los noventa consolidaron el uso de dobles de platino en combinación con nuevos agentes como vinorelbina, gemcitabina, docetaxel o paclitaxel (12–16) (Tabla 1). Ensayos fase 3 realizados en esa época mostraron datos de SG de entre 7,2 y 13,4 meses, con TRO que oscilaron entre el 12,5% y el 43,7%, y supervivencias a un año de hasta el 43%. Entre ellos, destaca el TAX 326, en el que 1.218 pacientes fueron aleatorizados a recibir cisplatino o carboplatino con docetaxel frente a cisplatino-vinorelbina. Aunque la TRO fue superior en el brazo de docetaxel (31,6% vs. 24,5%; $p = 0,029$), no se observaron diferencias en SG (11,3 vs. 10,1 meses) ni en supervivencia a los dos años (21% vs. 14%).

Otro hito fundamental fue el ensayo ECOG 1594, publicado en 2002, que comparó cuatro dobles diferentes (cisplatino-paclitaxel, cisplatino-docetaxel, cisplatino-gemcitabina y carboplatino-paclitaxel) (17). El estudio, con 1.155 pacientes, mostró que todas las combinaciones alcanzaban datos de SG de entre 7,4 y 8,1 meses, sin diferencias significativas entre ellas. A partir de estos resultados y de la evidencia contemporánea, se estableció como tratamiento estándar de primera línea la combinación de carboplatino con paclitaxel, especialmente en pacientes con histología distinta al adenocarcinoma.

El siguiente avance relevante llegó en 2008 con el ensayo JMDB, publicado por Scagliotti et al., que comparó cisplatino-pemetrexed frente a cisplatino-gemcitabina en 1.725 pacientes (18). El estudio demostró una supervivencia significativamente superior en los pacientes con adenocarcinoma tratados con pemetrexed (11,0 vs. 10,1 meses; Hazard ratio (HR) = 0,84), con un perfil de toxicidad más favorable.

De forma complementaria, los estudios JMEN (19) y PARAMOUNT (20) consolidaron el papel del pemetrexed en mantenimiento, con mejoras en supervivencia global (13,9 vs.

11,0 meses en JMEN; HR=0,78 en PARAMOUNT), estableciendo así al doblete cisplatino-pemetrexed como régimen preferente en pacientes con histología no escamosa.

A pesar de estos avances, la mejoría en supervivencia seguía siendo limitada, y la toxicidad continuaba siendo un problema relevante, lo que supuso un techo terapéutico que impulsó la búsqueda de estrategias más eficaces y duraderas. Ese cambio de paradigma llegó a partir de 2015 con la introducción de la inmunoterapia (IO). La aprobación de nivolumab y pembrolizumab, inhibidores del ligando de muerte programada 1 (programmed death ligand 1,-PD-1/PD-L1-), transformó radicalmente el abordaje terapéutico del CPNM avanzado, inicialmente en segunda línea frente a docetaxel, con mejoras significativas en SG. Puede apreciarse la línea evolutiva de la evolución histórica de tratamiento en CPNMm en la figura 4.

Posteriormente, ensayos como KEYNOTE-024 (21) demostraron la superioridad de pembrolizumab en monoterapia frente a quimioterapia (QT) en pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 50\%$, mientras que KEYNOTE-189 (22) y KEYNOTE-407 (23) confirmaron el beneficio de la combinación de QT más IO en pacientes con expresión baja o intermedia de PD-L1.

La IO no solo mejoró los resultados clínicos, sino que también inauguró un nuevo paradigma terapéutico: por primera vez, algunos pacientes con enfermedad metastásica alcanzaron respuestas prolongadas en el tiempo, incluso de años, y con una toxicidad generalmente más manejable que la QT tradicional. Sin embargo, no todos los pacientes se benefician. La aparición de resistencias primarias y adquiridas, la heterogeneidad del microambiente tumoral y la falta de biomarcadores predictivos adecuados siguen siendo retos clave en la actualidad.

Tabla 1. Principales estudios con terapias basadas en platino en CPNM avanzado o metastásico.

Estudio	Año	Fase	Pacientes	Regimen	Ratio de respuesta (%)	SG (m)
Evans et al (24)	1970	ND*	251	Mejor tratamiento de soporte	ND	4
Caribe et al	1970			Cisplatino	10	5
Le Chevalier T et al (12)	1994	3	612	Vinorelbina	14	7.2
				Cisplatino + vindesina	19	7.4
				Cisplatino + vinorelbina	30	9.3
Bonomi P et al (14)	1997	3	599	Cisplatino + etopósido	12.5	7.6
				Cisplatino + paclitaxel	25	9.5
				Cisplatino + paclitaxel + G-CSF**	28	10.1
Giaccone G et al (15)	1998	3	332	Cisplatino + tenipósido	28	9.9
				Cisplatino + paclitaxel	41	9.7
Belani CP et al (25)	1998	3	369	Cisplatino + etopósido	14	9.9
				Carboplatino + paclitaxel	22	9.5
Crino L et al (16)	1999	3	307	Mitomicina + ifosfamida + cisplatino	28	8.8
					40	8.1
				Cisplatino + gemcitabina		
Cardenal F et al (26)	1999	3	135	Cisplatino + etopósido	22	7.2
				Cisplatino + gemcitabina	41	8.7
Kelly K et al (27)	2001	3	408	Cisplatino + vinorelbina	27	8.0
				Carboplatino + paclitaxel	27	8.0
Sandler et al (17)	2002	3		Cisplatino + paclitaxel	21	7.8
				Cisplatino + gemcitabina		8.1
				Cisplatino + docetaxel	22	7.4
				Carboplatino + paclitaxel	17	8.1
					17	
Fossella F et al (28)	2003	3	1218	Platino + docetaxel	31.6	11.3
				Cisplatino + vinorelbina	24.5	10.1

Estudio	Año	Fase	Pacientes	Regimen	Ratio de respuesta (%)	SG (m)
Negoro S et al (29)	2003	3	398	Cisplatino + irinotecán	43.7	12.5
				Cisplatino + vindesina	31.7	11.4
				Irinotecán	20.5	11.5
Kubota K et al (30)	2004	3	311	Cisplatino + docetaxel	37	11.3
				Cisplatino + vindesina	21	9.6
Scagliotti GV et al (JMDB) (18)	2008	3	1725	Cisplatino + pemetrexed	30.6	10.3 (no escamoso 11.0)
				Cisplatino + gemcitabina	28.2	10.3 (no escamoso 10.3)
Ciuleanu T et al (JMEN) (19)	2009	3	663	Platino + pemetrexed (mantenimiento)	-	13.4
				Platino + pemetrexed	-	10.6

*ND: no disponible.

**G-CSF: "Granulocyte Colony-Stimulating Factor"; en español factor estimulante de colonias de granulocitos.

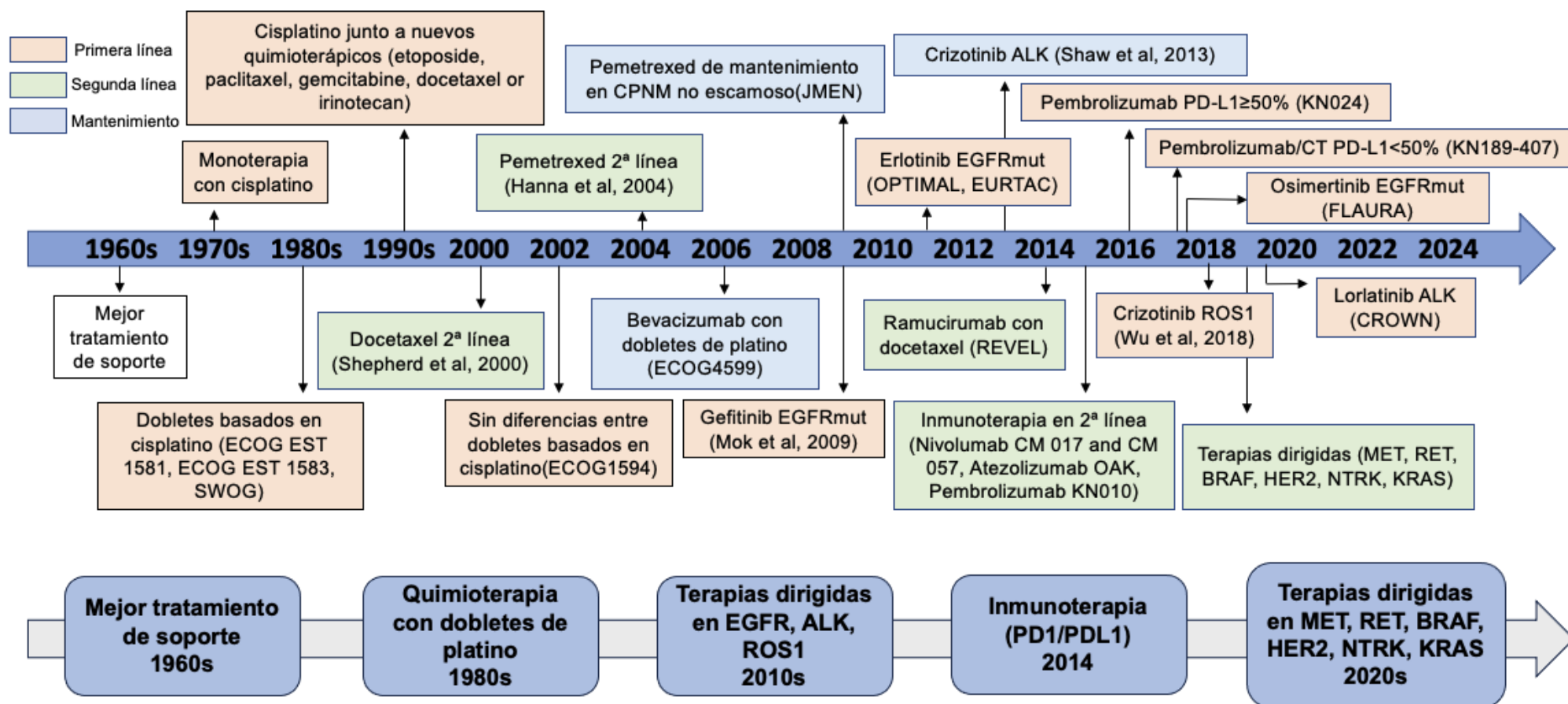


Figura 4. Evolución histórica del tratamiento del CPNM desde 1960 hasta 2024. Elaboración propia.

1.2 Epidemiología del cáncer de pulmón

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la base de datos GLOBOCAN 022 (Cancer Today, Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer ,IARC), en dicho año se diagnosticaron cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo. De ellos, aproximadamente 2.5 millones correspondieron a CP, lo que lo convierte en la neoplasia maligna más frecuente a nivel global, con una incidencia que representa el 12.4 % del total. Le siguieron en frecuencia el cáncer de mama (CM) (11.5 %) y el cáncer colorrectal (CCR) (9.3 %) (Figura 5) (31).

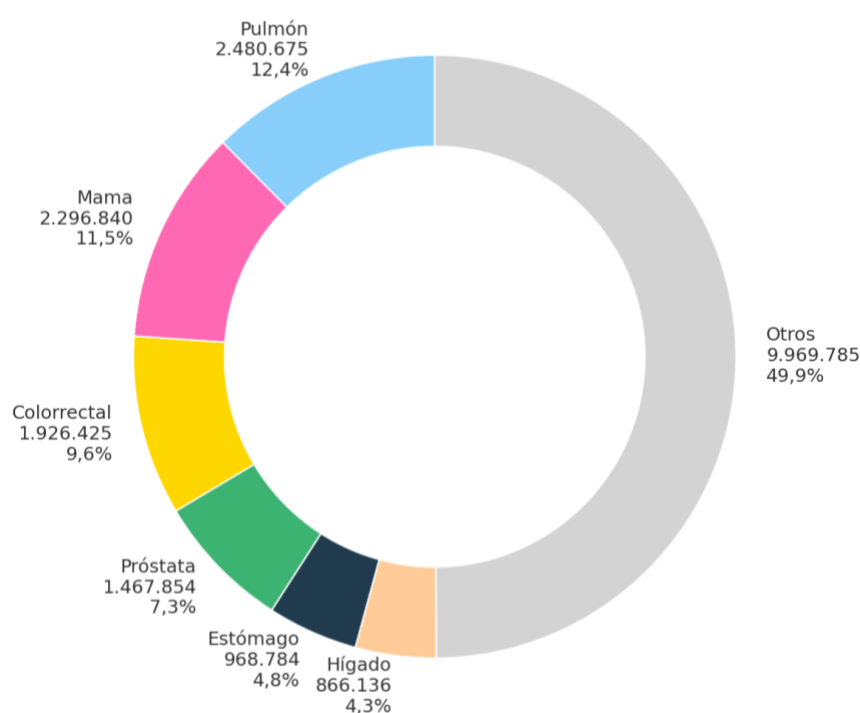


Figura 5. Número absoluto de nuevos casos de cáncer en el mundo (ambos sexos, 2022). Gráfico de elaboración propia a partir de datos de GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).

Aproximadamente dos de cada tres nuevos casos de CP (alrededor de 1.5 millones) se diagnostican en varones, lo que lo convierte en el tumor más frecuente en este grupo, seguido muy de cerca por el cáncer de próstata (CPR) (1.4 millones) y el CCR (1 millón). En términos de mortalidad, el CP es también la principal causa de muerte oncológica en hombres, con 1.2 millones de fallecimientos anuales, muy por encima

del hepatocarcinoma y del CCR, que registran en torno a 500.000 muertes cada uno (Figura 6).

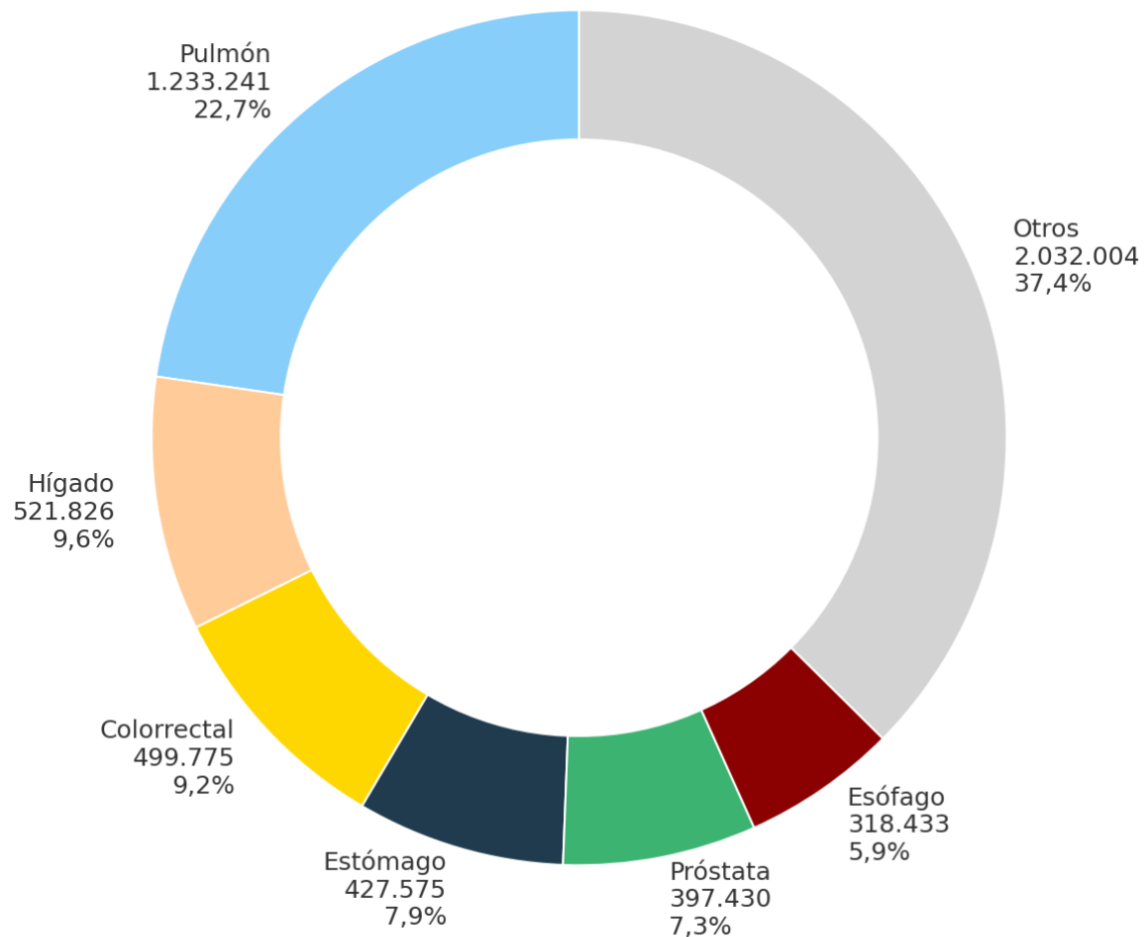


Figura 6. Mortalidad global por cáncer en hombres (casos absolutos, 2022). Gráfico de elaboración propia a partir de datos de GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).

En las mujeres, el CM presenta la mayor incidencia a nivel mundial, con aproximadamente 2.3 millones de nuevos casos al año, seguido por el CP (900.000) y el CCR (850.000). En cuanto a mortalidad, el CM también ocupa el primer lugar, con cerca de 670.000 fallecimientos anuales, seguido por el CP (580.000) y el CCR (400.000) (Figura 7).

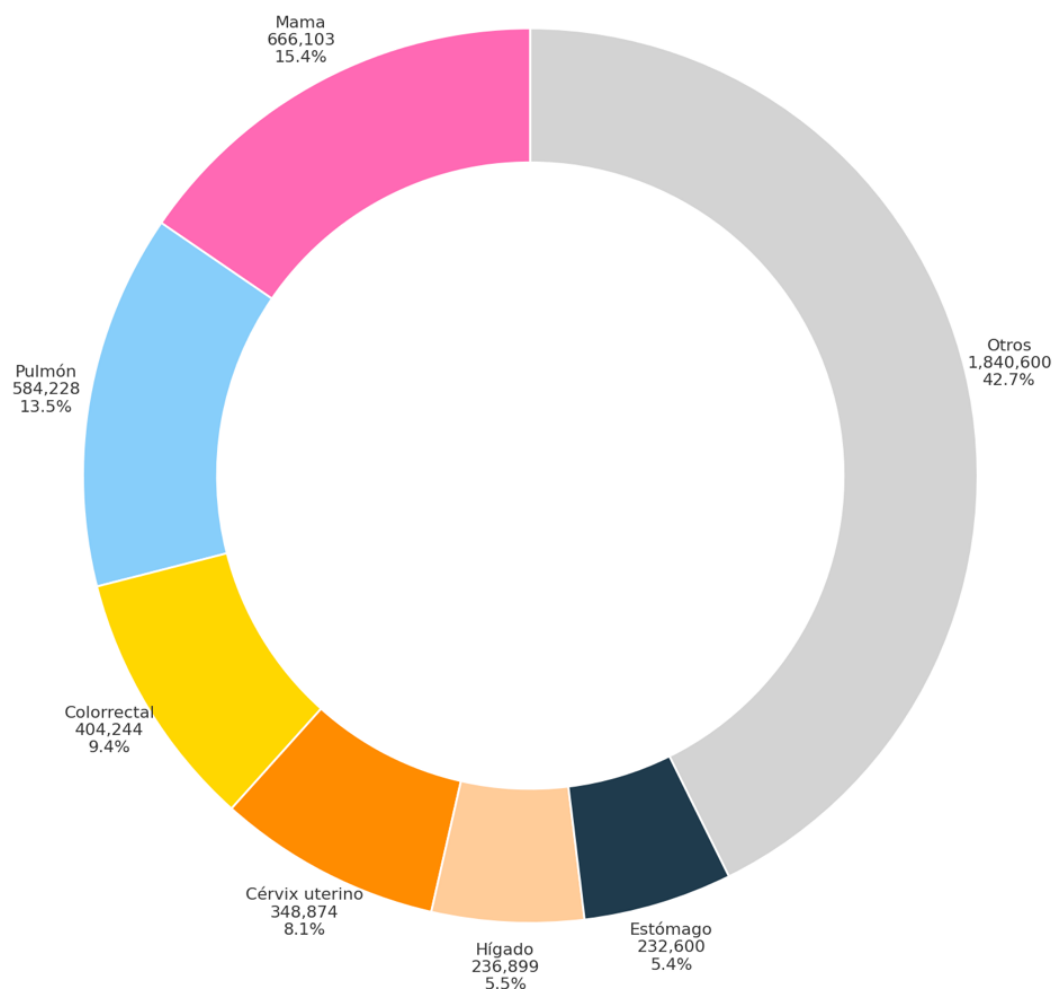


Figura 7. Mortalidad global por cáncer en mujeres (casos absolutos, 2022). Gráfico de elaboración propia a partir de datos de GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).

En el año 2022 se diagnosticaron en España un total de 278.729 nuevos casos de cáncer y se registraron 115.590 fallecimientos atribuibles a esta enfermedad, lo que situó al cáncer, por primera vez, como la principal causa de muerte en el país (26,6 %), por delante de las enfermedades del sistema circulatorio (26,5 %) (32).

En cuanto a la incidencia, el CP ocupó el cuarto lugar para ambos sexos (30.000 nuevos casos) siendo el primero el CCR (40.000 casos) seguido del CM (35.000 casos) y el cáncer de CPR (33.000 casos). Respecto a la mortalidad, el CP ocupó el primer lugar para ambos sexos (24.000 fallecimientos), seguido del CCR (17.000 fallecimientos) y el cáncer de páncreas (8000 fallecimientos).

En términos de incidencia global, el CCR fue el más frecuente (alrededor de 40.000 casos nuevos), seguido por el CM (35.000 casos), el CPR (33.000 casos) y el CP, que ocupó el cuarto lugar con cerca de 30.000 nuevos diagnósticos anuales.

Sin embargo, en lo que respecta a la mortalidad, el CP se situó en primer lugar para ambos sexos, con aproximadamente 24.000 muertes anuales. Le siguieron el CCR (17.000 fallecimientos) y el cáncer de páncreas (alrededor de 8.000) (Figura 8).

Por sexos, el CP fue la principal causa oncológica de muerte en varones, con unos 17.000 fallecimientos, muy por delante del CCR (10.000) y del CPR (6.200). En mujeres, el CP ocupó el tercer lugar (6.000 muertes), en cifras muy próximas al CCR y al CM, ambos con cerca de 7.000 fallecimientos anuales (Figura 9).

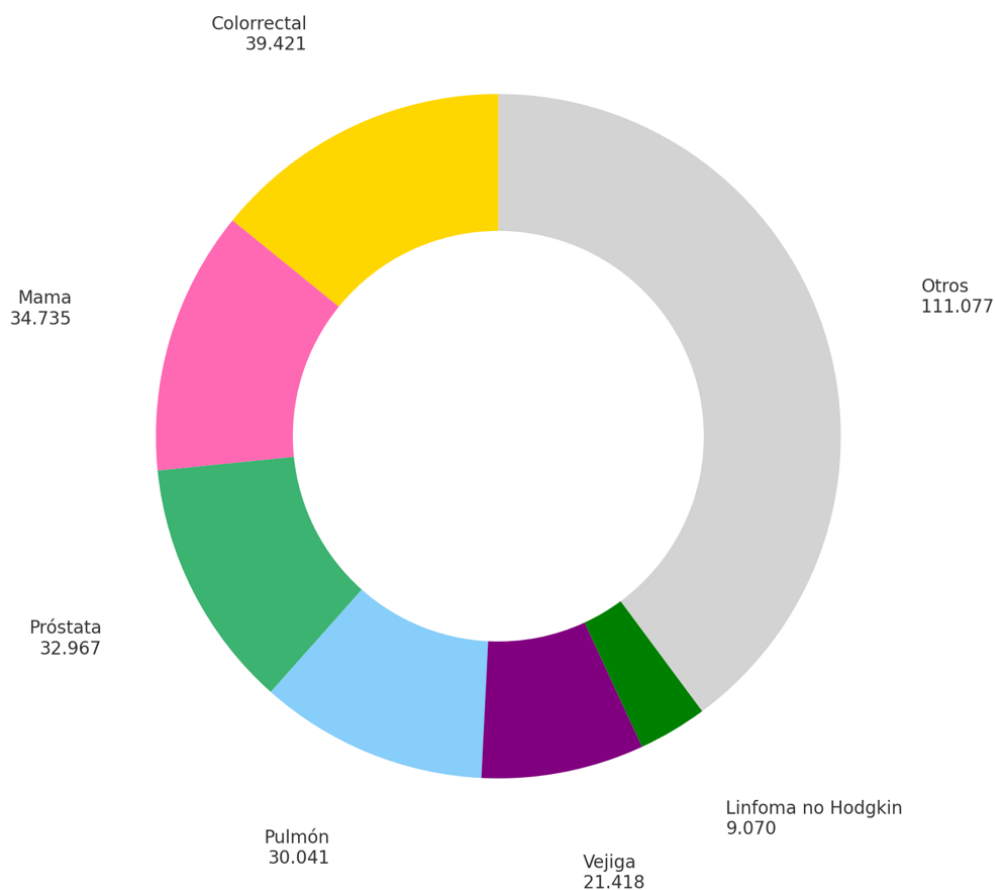


Figura 8. Nuevos casos de cáncer en España (2022, casos absolutos). Gráfico de elaboración propia utilizando estimaciones publicadas por GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).

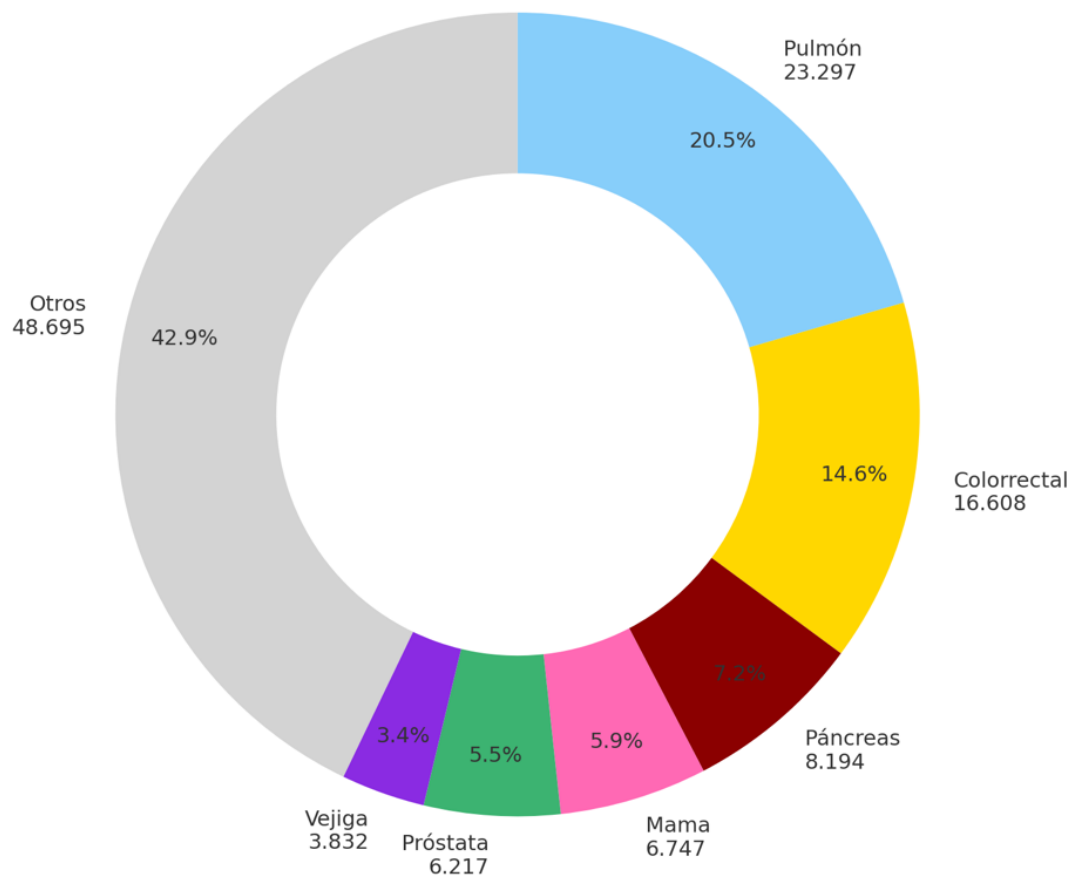


Figura 9. Muertes por cáncer en España (2022, casos absolutos). Gráfico de elaboración propia utilizando estimaciones publicadas por GLOBOCAN (Cancer Today, IARC, OMS, 2022).

1.3 Factores de riesgo

El tabaquismo es, con diferencia, el principal factor de riesgo para el desarrollo del CP, siendo responsable de aproximadamente el 80–90% de los casos (33). Desde la década de 1950, múltiples estudios epidemiológicos han demostrado de forma consistente la relación causal directa entre el consumo de cigarrillos y el CP. El riesgo se incrementa de manera proporcional con el número de cigarrillos consumidos diariamente y la duración del hábito. Además, los fumadores pasivos presentan también un riesgo significativamente elevado, con un incremento estimado del 20 al 30% en comparación con personas no expuestas (34).

El abandono del hábito tabáquico reduce significativamente el riesgo de CP. En exfumadores, el riesgo disminuye progresivamente con el tiempo y puede llegar a ser menos de la mitad que en fumadores activos. No obstante, nunca se iguala al de los no fumadores, lo que subraya la persistencia de un riesgo residual incluso a largo plazo (33).

El tabaquismo se asocia con todos los subtipos histológicos del CP, siendo más pronunciado en el carcinoma de células escamosas, el carcinoma microcítico y el carcinoma de células grandes. Aunque inicialmente se pensó que el adenocarcinoma tenía una relación menos estrecha con el tabaco en comparación con otros subtipos, es probable que dicha asociación haya sido subestimada en estudios previos. Evidencias más recientes han confirmado que el consumo de cigarrillos también guarda una fuerte relación con este subtipo (35).

Además del tabaco, existen factores ocupacionales y ambientales que contribuyen al riesgo de CP. La exposición al radón, un gas radioactivo natural que emite radiación alfa, es una causa reconocida de CP, especialmente entre los trabajadores de la minería subterránea y residentes en zonas geográficas con niveles elevados (36). En España, el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) ha identificado áreas con concentraciones domésticas de radón superiores a 300 Bq/m³, el límite recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estas áreas se localizan principalmente en Galicia, León, Zamora, Salamanca, Cáceres y Badajoz, donde el sustrato granítico del terreno contiene cantidades elevadas de radio-226, precursor natural del radón. La desintegración de este

elemento en el subsuelo favorece la liberación del gas, que puede acumularse en viviendas con deficiente ventilación o con una construcción poco aislada del terreno (37) (Figura 10).

El asbesto constituye un carcinógeno laboral relevante, especialmente cuando se combina con tabaquismo, potenciando el riesgo de cáncer pulmonar. Otros agentes ocupacionales como arsénico, cromo hexavalente, níquel o hidrocarburos aromáticos policíclicos también se han vinculado con la enfermedad (38). Dentro de las comorbilidades; la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar, tuberculosis y sarcoidosis incrementan el riesgo de CP por mecanismos asociados a inflamación y reparación tisular crónica (34). En cuanto a la dieta, un bajo consumo de frutas y verduras se asocia a mayor riesgo (34). Por último, la predisposición genética puede ser determinante habiéndose demostrado agregación familiar y variantes de riesgo en genes como *TERT*, *CHRNA5* o *BAT3-MSH5*, así como el aumento de prevalencia de CP en síndromes hereditarios como el de Li-Fraumeni o correlacionado con mutaciones germinales de *EGFR* (39,40).

En conjunto, el CP es el resultado de una interacción compleja entre factores ambientales, laborales, biológicos y genéticos, siendo el tabaquismo el determinante principal pero no único en su patogénesis.

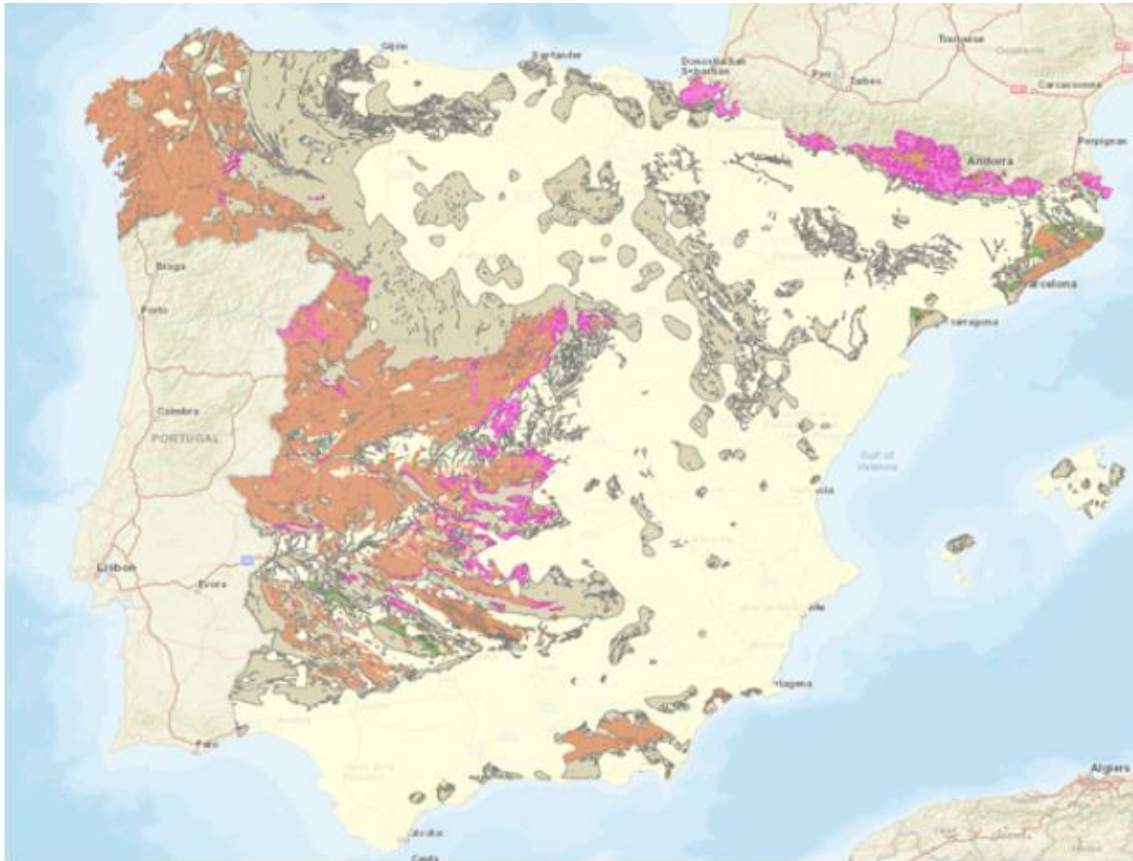


Figura 10. Obtenida de la web del CSN. En color naranja aquellos lugares en donde el 90% de los edificios presenta una concentración de radón superior a 400 Bq/m³. En magenta aquellos donde la concentración se sitúa entre 301 y 400 Bq/m³. El límite recomendado por la OMS es de 300 Bq/m³

1.4 Clasificación de los tumores de pulmón

Atendiendo al punto de vista histológico, las neoplasias malignas pulmonares se clasifican principalmente en dos grandes grupos: CPNM y carcinoma microcítico de pulmón (CMP).

El CPNM representa aproximadamente el 85% de los casos y engloba una amplia variedad de subtipos. Los más frecuentes son el adenocarcinoma, el carcinoma escamoso y el carcinoma indiferenciado de células no pequeñas. Existen también subtipos mucho menos frecuentes dentro del CPNM, como el carcinoma de células grandes, el carcinoma pleomórfico, el carcinoma de células gigantes, el carcinoma de células fusiformes, el carcinosarcoma, el carcinoma tipo linfoepitelioma, el carcinoma NUT y el blastoma pulmonar (41).

Por otro lado, el CMP constituye en torno al 15% de los casos. Se trata de un tumor neuroendocrino de alto grado, con un comportamiento clínico agresivo y un abordaje terapéutico específico, por lo que se considera una entidad independiente dentro de las neoplasias pulmonares (42).

Además, se deben mencionar otros tumores pulmonares menos frecuentes, como los sarcomas primarios del pulmón y los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (carcinoide típico y atípico), que no se incluyen ni dentro del CPNM ni del CMP, pero forman parte del espectro de neoplasias malignas del pulmón según la clasificación de la OMS (41).

1.4.1 Carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM)

1.4.1.1 Adenocarcinoma de pulmón

El adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente de carcinoma no microcítico de pulmón, especialmente en países como EE.UU, Japón y en el entorno de la Unión Europea. Es también el tipo más habitual en mujeres tanto fumadoras como no fumadoras. Suele localizarse en la periferia pulmonar, aunque puede presentarse en zonas centrales, de forma multifocal o incluso afectar todo un lóbulo (43).

Aunque se presenta predominantemente en pacientes fumadores, los no fumadores tienen una mayor probabilidad de desarrollar adenocarcinoma en comparación con otros subtipos.

Desde el punto de vista histológico, el adenocarcinoma se caracteriza por diferenciación glandular, que puede adoptar distintos patrones de crecimiento: acinar, papilar, micropapilar, lepidico y sólido con mucina intracelular. La mayoría de los tumores muestran una combinación de estos patrones.

Existen variantes menos comunes del adenocarcinoma, como el mucinoso, coloide, entérico y fetal. En estadios precoces, el patrón histológico predominante puede tener valor pronóstico, con algunos patrones asociados a mejor evolución clínica y otros, como el micropapilar o el mucinoso, relacionados con peor pronóstico (41).

Los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) más utilizados para confirmar el diagnóstico son TTF-1 (factor de transcripción tiroidea -1-) y napsina A. El TTF-1, una proteína nuclear expresada normalmente en tejido pulmonar y tiroideo, se detecta en más del 70% de los adenocarcinomas pulmonares y su expresión apoya firmemente el origen primario pulmonar del tumor, siempre que se haya descartado la procedencia tiroidea. Napsina A, una proteasa aspártica con expresión citoplasmática suele acompañar a TTF-1 y refuerza el diagnóstico (44).

Es importante destacar que existe un subgrupo de adenocarcinomas TTF-1 negativos que, aunque menos frecuente, no excluye un origen pulmonar si el contexto clínico e histológico así lo sugiere. Estos tumores TTF-1 negativos se han asociado a un fenotipo más agresivo y a un pronóstico desfavorable, lo que subraya la importancia del perfil de IHQ no sólo para el diagnóstico sino también para la estratificación pronóstica y la planificación terapéutica. En estos casos, la positividad para CK7 y la ausencia de CK20 pueden apoyar el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar primario (45,46).

En cuanto a su comportamiento clínico, el adenocarcinoma de pulmón presenta una alta propensión a la diseminación metastásica temprana, incluso en lesiones de pequeño tamaño. Los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos regionales, el pulmón contralateral, las glándulas suprarrenales, el hígado, los huesos y el sistema nervioso central (43).

1.4.1.2 Carcinoma epidermoide

El carcinoma de células escamosas es el segundo subtipo histológico más frecuente de carcinoma no microcítico de pulmón, por detrás del adenocarcinoma. Está fuertemente asociado al consumo de tabaco, y su origen se sitúa en el epitelio de revestimiento bronquial. La clasificación de la OMS reconoce dos subtipos principales: el carcinoma escamoso queratinizante y el no queratinizante (47).

Suele localizarse en las vías respiratorias centrales, con un patrón de crecimiento en nidos infiltrantes, que frecuentemente presenta necrosis central y puede dar lugar a cavitación. No es raro que se acompañe de neumonitis obstructiva o adenopatías hiliares. A diferencia de otros subtipos, presenta un crecimiento lento: pueden transcurrir varios años

desde el desarrollo de un carcinoma in situ hasta la aparición de un tumor clínicamente manifiesto (47).

1.4.1.3 Carcinoma de células grandes

Descrito comúnmente como indiferenciado, este subtipo se define como aquel sin evidencia microscópica e IHQ de diferenciación escamosa o glandular después de examinar todo el tumor en la resección. Muestra áreas de células epitelioides malignas grandes con mitosis abundantes y necrosis tumoral asociada. Debido a los continuos avances en IHQ y microscopía electrónica, el diagnóstico de carcinoma de células grandes es cada vez menos frecuente ya que gracias a éstos cada vez más tumores se clasifican como epidermoides o adenocarcinomas (48).

1.4.1.4 Otros subtipos de carcinoma no microcítico de pulmón

Otros subtipos poco frecuentes de carcinoma no microcítico de pulmón se agrupan bajo la categoría de carcinomas sarcomatoides, definida por la OMS como tumores epiteliales malignos poco diferenciados con morfología que recuerda a tumores mesenquimales. Este grupo incluye el carcinoma pleomorfo, el carcinoma de células fusiformes, el carcinoma de células gigantes, el carcinosarcoma y el blastoma pulmonar (48).

1.4.2 Carcinoma microcítico de pulmón

El CMP, también conocido como cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP), representa aproximadamente el 15% de los nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón. Se trata de una neoplasia neuroendocrina altamente agresiva, derivada de las células de Kulchitsky del epitelio bronquial, y está fuertemente asociada al consumo de tabaco, siendo excepcional su aparición en pacientes no fumadores. Su localización es habitualmente central, afectando a las vías respiratorias de gran calibre, y presenta una alta tasa de proliferación celular, con un patrón de diseminación hematógena y linfática precoz, lo que explica su frecuente diagnóstico en estadios avanzados (42).

Aunque el CMP presenta una alta tasa de respuesta inicial a la QT y la RT, su evolución suele ser desfavorable debido a la rápida aparición de resistencia tumoral y a la elevada frecuencia de recaídas (49).

1.4.3 Tumores neuroendocrinos de pulmón

Los tumores neuroendocrinos pulmonares constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con diferente grado de agresividad, que va desde lesiones de crecimiento lento hasta carcinomas de alto grado y evolución fulminante. Según la clasificación de la OMS, se reconocen cuatro entidades principales: el carcinóide típico, el carcinóide atípico, el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el CMP (50).

Desde el punto de vista clínico, los tumores carcinoides suelen presentarse en pacientes jóvenes no fumadores, con un comportamiento clínico más indolente, mientras que el CMP y el carcinoma neuroendocrino de células grandes se asocian casi exclusivamente al tabaquismo y cursan con una evolución agresiva y pobre pronóstico (50).

1.5 Estadificación

En el presente trabajo se ha empleado la clasificación TNM de la 8.^a edición (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC, 2017), dado que el cierre de la cohorte de pacientes se realizó antes del 1 de enero de 2025, fecha en la que entró en vigor la 9.^a edición. Cabe destacar que todos los pacientes incluidos en este trabajo presentaban enfermedad metastásica al diagnóstico (M1), lo cual no habría sufrido cambios con la entrada en vigor de la nueva clasificación.

Se explica a continuación, de forma breve, la clasificación TNM 8.^a edición (CP)

T – Tumor primario

- T1: Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin invasión proximal al bronquio principal.
 - T1a: ≤ 1 cm
 - T1b: >1 cm y ≤ 2 cm
 - T1c: >2 cm y ≤ 3 cm
- T2: Tumor >3 cm y ≤ 5 cm, o con alguna de estas características: invade bronquio principal (≥ 2 cm distal a la carina), invade pleura visceral, o asocia atelectasia/neumonitis hasta la región hilar, pero sin afectar todo el pulmón.
 - T2a: >3 cm y ≤ 4 cm

- T2b: >4 cm y ≤ 5 cm
- T3: Tumor >5 cm y ≤ 7 cm, o invade directamente pared torácica, nervio frénico o pleura parietal, o múltiples nódulos en el mismo lóbulo.
- T4: Tumor >7 cm, o invade diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral o carina; o nódulos tumorales en lóbulos distintos del mismo pulmón.

N – Ganglios linfáticos regionales

- N0: Sin metástasis ganglionares.
- N1: Ganglios peribronquiales, hiliares ipsilaterales o intrapulmonares.
- N2: Ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
- N3: Ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.

M – Metástasis a distancia

- M0: Sin metástasis a distancia.
- M1a: Nódulos pulmonares en pulmón contralateral, nódulos o derrame pleural/pericárdico maligno.
- M1b: Metástasis única extratorácica en un órgano.
- M1c: Múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos.

1.6 Biología molecular

En los últimos años, la clasificación del CPNM ha pasado de un enfoque histopatológico a uno molecular, impulsado por biomarcadores (como PD-L1) y el uso de métodos de secuenciación de nueva generación (next generation sequencing -NGS-). Este cambio ha permitido identificar alteraciones genómicas accionables y desarrollar terapias dirigidas que han transformado la historia natural de la enfermedad (51).

Las mutaciones en el oncogen *KRAS* son las más frecuentes en el adenocarcinoma (25–30%), sobre todo en fumadores, y se han asociado, tradicionalmente, con un peor pronóstico. La variante más común es G12C, seguida de G12V y G12D, además de mutaciones menos habituales en los codones 13 y 61. Cada subtipo muestra perfiles biológicos y metastásicos diferenciados. Aunque existen inhibidores específicos de *KRAS* G12C (sotorasib, adagrasib), la eficacia se ve limitada por resistencias y la SG continúa siendo desfavorable (52).

Las mutaciones activadoras en *EGFR* (deleción del exón 19 y L858R) representan aproximadamente el 5-10% de los diagnósticos en Europa y EE.UU pero suponen hasta un 35% de los nuevos casos en países asiáticos. Son muy sensibles a inhibidores de tirosina kinasa (ITKs) de primera a tercera generación (erlotinib, gefitinib, osimertinib) (53).

Los reordenamientos en *ALK* (3–5%) y *ROS1* (1–2%) también cuentan con tratamientos dirigidos altamente eficaces (crizotinib, alectinib, lorlatinib o entrectinib), logrando respuestas prolongadas en subgrupos seleccionados (54). Con menor frecuencia, se describen mutaciones en *BRAF* (V600E), *MET*, *RET*, *HER2*, *NTRK* y otros genes, todos ellos con terapias específicas disponibles o en investigación (55). En contraste, mutaciones en genes supresores como *TP53*, *STK11*, *KEAP1* o *PTEN* se asocian con peor pronóstico y resistencia primaria a IO (56).

La NGS se ha consolidado como estándar diagnóstico al detectar de forma simultánea múltiples alteraciones, y la biopsia líquida (BL) se emplea como herramienta complementaria, especialmente en la detección de mutaciones de resistencia.

En conjunto, la caracterización molecular del CPNM ha permitido realizar un mejor enfoque pronóstico y seleccionar estrategias personalizadas, suponiendo un cambio de paradigma en su manejo clínico. Pueden apreciarse las principales mutaciones y su prevalencia en CPNM del tipo adenocarcinoma en la figura 11.

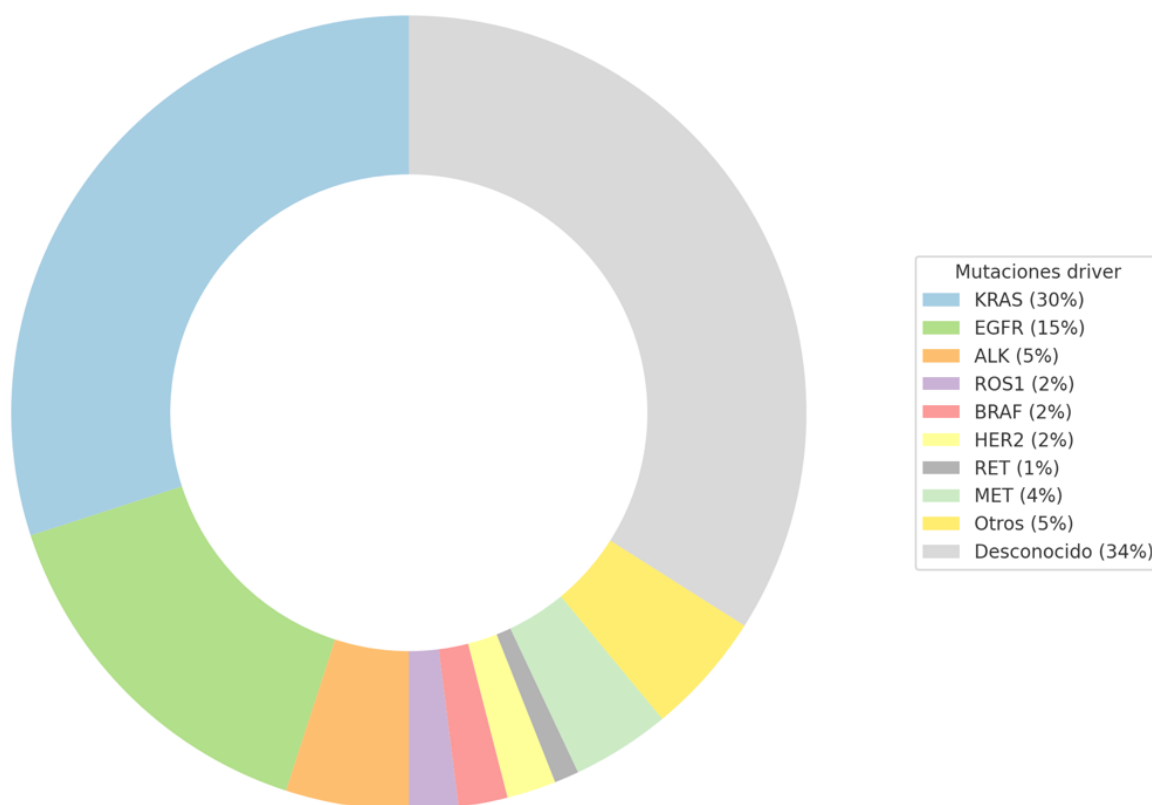


Figura 11. Distribución estimada de mutaciones driver en adenocarcinoma de pulmón. Gráfico de elaboración propia a partir de datos publicados por The Cancer Genome Atlas (TCGA) y por Olmedo ME et al. New horizons for uncommon mutations in non-small cell lung cancer: BRAF, KRAS, RET, MET, NTRK, HER2 (55,57).

1.7 Modalidades de tratamiento sistémico del cáncer de pulmón no microcítico avanzado

1.7.1 Quimioterapia

La QT basada en platinos fue durante décadas el tratamiento estándar del CPNM avanzado, con medianas de SG de 8–10 meses. Aunque su protagonismo ha disminuido frente a la IO y las terapias dirigidas, sigue siendo una herramienta fundamental en pacientes sin biomarcadores accionables o con progresión a líneas previas de tratamiento.

En pacientes con buen estado funcional (performance status -PS-) evaluado mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), ECOG 0-1, los dobletes de QT continúan siendo ampliamente utilizados. Los esquemas más frecuentes combinan platinos (cisplatino o carboplatino) con pemetrexed en histología no escamosa, o con gemcitabina, paclitaxel o docetaxel en histología escamosa. Estos dobletes han demostrado mejorar la SG y la calidad de vida respecto a la monoterapia, y siguen siendo el comparador estándar en numerosos ensayos clínicos (18,58).

En pacientes con peor estado funcional (ECOG 2) o con comorbilidades significativas, se suelen emplear regímenes menos intensivos, como monoterapia con vinorelbina, gemcitabina o docetaxel, que ofrecen menor toxicidad a costa de menor eficacia. En ancianos seleccionados, la QT también puede aportar beneficio en SG y control sintomático (59).

Actualmente, la QT mantiene su papel como tratamiento combinado con IO en primera línea, y como opción en monoterapia o combinaciones de rescate en líneas posteriores.

1.7.2 Inmunoterapia

La IO ha transformado el tratamiento del CPNM avanzado, convirtiéndose en el pilar terapéutico para pacientes sin mutaciones accionables. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (anti-PD-1/PD-L1), como pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab o cemiplimab, han demostrado mejorar de manera significativa la SG y la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a la QT

convencional. El biomarcador de referencia para la selección del tratamiento es la expresión de PD-L1.

Se trata de una proteína transmembrana expresada en células tumorales y en células inmunitarias del microambiente tumoral. Su unión al receptor PD-1, localizado en los linfocitos T, inhibe la activación de la respuesta inmune antitumoral, lo que permite al tumor evadir la vigilancia inmunitaria. Como consecuencia, el bloqueo del eje PD-1/PD-L1 mediante anticuerpos monoclonales se ha convertido en la base de la IO en el CP. La expresión de PD-L1 se determina mediante técnicas de IHQ y se reporta habitualmente como porcentaje de células tumorales positivas (Tumor Proportion Score, TPS) (60).

No obstante, no todos los pacientes responden. La resistencia primaria puede deberse a tumores poco infiltrados (“fríos”), baja expresión de PD-L1, alteraciones en la presentación antigénica o mutaciones como *STK11* y *KEAP1*, que se asocian a microambientes inmunológicamente inertes. También existe resistencia adquirida, vinculada a la selección clonal, pérdida de neoantígenos o cambios inmunosupresores en el microambiente tumoral (61).

En cuanto al contexto molecular, pacientes con mutaciones en *EGFR* o *ALK* muestran escaso beneficio de inmunoterapia, por lo que se priorizan terapias dirigidas (62). En cambio, mutaciones en *KRAS* —especialmente G12C— parecen asociarse a mayor inmunogenicidad, aunque los resultados varían según la presencia de co-mutaciones (ej. *STK11*, *TP53*) (52,61).

En resumen, la IO constituye la base del tratamiento en CPNM avanzado sin mutaciones accionables, y su eficacia depende en gran medida de la expresión de PD-L1 y del contexto molecular del tumor.

1.7.3 Dianas terapéuticas

El conocimiento de las alteraciones moleculares del CPNM avanzado ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas, que han cambiado de forma sustancial la evolución clínica de subgrupos específicos, especialmente en adenocarcinomas.

Las mutaciones en *EGFR*, los reordenamientos en *ALK* y *ROS1*, así como alteraciones menos frecuentes en *BRAF*, *MET*, *RET*, *HER2* o *NTRK*, cuentan hoy con tratamientos

específicos altamente eficaces. Estos pacientes, en general, presentan un pronóstico más favorable que aquellos tratados únicamente con QT o IO, gracias a la elevada tasa de respuesta y a la durabilidad de los ITKs (63).

Por el contrario, las mutaciones en *KRAS*, presentes en el 25–30% de los adenocarcinomas (especialmente en fumadores), se asocian a un peor pronóstico y a menor beneficio con inmunoterapia en presencia de co-mutaciones como *STK11* o *KEAP1*. La variante *KRAS* G12C es la más relevante clínicamente; aunque existen inhibidores específicos (sotorasib, adagrasib), su eficacia es limitada por la rápida aparición de resistencias y por la heterogeneidad biológica del tumor (52,64).

En conjunto, mientras que la mayoría de las alteraciones moleculares accionables permiten un manejo personalizado con terapias eficaces, *KRAS* continúa representando un reto clínico y pronóstico en el CPNM avanzado.

1.8 Tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico avanzado

El abordaje del CPNM metastásico ha experimentado una transformación radical en los últimos años. A la QT, que durante décadas constituyó la única opción sistémica disponible, se han sumado la IO y, en pacientes seleccionados, las terapias dirigidas, lo que ha permitido mejorar de forma significativa la SG y la calidad de vida. La elección terapéutica depende actualmente del perfil molecular, la expresión de PD-L1 y el estado funcional del paciente.

Dado que esta tesis se centra en el análisis de pacientes sin mutaciones accionables, este apartado se enfocará principalmente en el papel de la QT, la IO y los cuidados paliativos (CUPAL), que representan los pilares terapéuticos en este grupo. Las terapias dirigidas se mencionan de manera resumida, pero no constituyen el objeto central de este trabajo.

1.8.1 Primera línea

En pacientes con CPNM metastásico, ECOG 0–1, sin mutaciones accionables y sin contraindicaciones para IO, la elección del tratamiento de primera línea depende fundamentalmente de la expresión de PD-L1 (Tabla 2) (65).

- PD-L1 $\geq 50\%$: IO en monoterapia constituye el estándar de tratamiento. Entre las opciones aprobadas se incluyen pembrolizumab (KEYNOTE-024) (21), atezolizumab (IMpower110) (66), cemiplimab (EMPOWER-Lung 1) (67) y la combinación de nivolumab e ipilimumab (ipi-nivo, CheckMate 227) (68), todos ellos con beneficio demostrado en SG frente a QT.
- PD-L1 1–49% o $< 1\%$: la combinación de IO + QT basada en platino ha mostrado superioridad frente a QT sola, con beneficio más acusado a mayor expresión de PD-L1. En histología no escamosa, el régimen más utilizado es pembrolizumab + pemetrexed + platino (KEYNOTE-189) (22), mientras que en carcinoma escamoso la combinación es pembrolizumab + taxanos + platino (KEYNOTE-407) (23).

La QT sigue teniendo un papel central. Los dobles de platino (cisplatino o carboplatino) combinados con gemcitabina, vinorelbina, taxanos o pemetrexed (este último exclusivo de tumores no escamosos) han demostrado mejorar la SG y la calidad de vida frente al mejor tratamiento de soporte. Actualmente, el mantenimiento con pemetrexed e IO tras el doblete inicial constituye una estrategia consolidada en tumores no escamosos.

En pacientes ancianos, con ECOG 2 o no aptos para recibir platino, puede considerarse la IO en monoterapia independientemente del nivel de expresión de PD-L1, debido a su perfil de tolerabilidad más favorable en comparación con la quimioterapia (69).

La duración del tratamiento con IO suele limitarse a un máximo de dos años, aunque puede individualizarse en función del beneficio clínico y la tolerancia del paciente (65).

Tabla 2. SG y SLP en ensayos 001, 189, 407 y 042, trabajos pivotaes que condujeron a la aprobación de IO en la primera línea de tratamiento de CPNMm.

ENSAYOS	SG (todos los pacientes)	SLP (todos los pacientes)
KEYNOTE-001 (Pembrolizumab en monoterapia)	12 m (16,2 m en 1ª línea; 9.3 m en 2ª línea o superiores)	3,7 m (6 m en 1ª línea; 3 m en 2ª línea o superiores)
KEYNOTE-001 Resultados tras 5 años de seguimiento. (Pembrolizumab en monoterapia)	22,3 m (1ª línea); 10.5 m (2ª línea o superiores)	No datos
KEYNOTE-189 (Pembro más QT en CNMPm de subtipo no escamoso vs QT más placebo)	Mediana NA. SG a los 12 m 69,2% (QT + pembrolizumab) vs 49,4% (QT).	8,8 m (QT + pembrolizumab) vs 4,9 m (QT).
KEYNOTE-407 (Pembrolizumab más QT en CNMPm de subtipo escamoso vs QT más placebo)	15,9 m (QT + pembrolizumab) vs 11.3 m (QT) 65,2% a los 12 m (QT + pembrolizumab) vs 48,3% (QT + placebo)	6,4 m (QT + pembrolizumab) vs 4,8 m (QT)
KEYNOTE-042 (Pembrolizumab en CNMPm vs QT)	16,7 m (pembrolizumab en monoterapia) vs 12,1 m (QT)	5,4 m (pembrolizumab en monoterapia) vs 6,5 m (QT)

1.8.2 Segunda línea

La estrategia terapéutica en segunda línea depende del tratamiento recibido previamente y del estado funcional del paciente:

- Tras progresión a IO de primera línea: la opción más utilizada es la QT, fundamentalmente docetaxel, en monoterapia o en combinación con antiangiogénicos como nintedanib o ramucirumab, que han demostrado mejorar la SG en subgrupos seleccionados (70). Otras alternativas incluyen vinorelbina o gemcitabina en pacientes más frágiles.
- Tras progresión a un doblete de QT con platino (sin IO en primera línea): la IO en monoterapia con nivolumab (CheckMate 017/057) (71), pembrolizumab (KEYNOTE-010, en PD-L1 $\geq 1\%$) (72) o atezolizumab (OAK) constituye el estándar, todos ellos con superioridad demostrada frente a docetaxel, con beneficio más marcado en niveles altos de PD-L1 (73).

En casos seleccionados, si un paciente obtuvo previamente un beneficio clínico duradero con IO y la suspensión no fue por progresión, puede considerarse un retratamiento con inhibidores de PD-1/PD-L1, aunque la evidencia actual procede de series retrospectivas y no de ensayos aleatorizados (65).

En pacientes con ECOG 2 o comorbilidad significativa, la indicación más razonable es monoterapia (QT o IO, según el tratamiento previo y el perfil clínico), priorizando la tolerabilidad (65).

1.8.3 Tercera línea y posteriores

En pacientes con CPNM metastásico previamente tratados con QT e IO, las opciones en tercera línea y sucesivas son limitadas y se orientan principalmente a tratamientos con intención paliativa o a la participación en ensayos clínicos (65).

- QT paliativa: pueden utilizarse agentes como docetaxel, vinorelbina o gemcitabina, habitualmente en monoterapia, dada la fragilidad acumulada y la modesta eficacia de combinaciones en este escenario (74).
- Re-biopsia molecular o BL: resulta útil para identificar mecanismos de resistencia adquirida o nuevas alteraciones accionables (como mutación *KRAS* G12C), lo que puede abrir el acceso a terapias dirigidas en ensayos clínicos o programas de uso compasivo (75).
- Retratamiento con IO: en casos muy seleccionados puede valorarse la reintroducción de inhibidores de PD-1/PD-L1 (65).

En general, en líneas avanzadas, la decisión terapéutica debe individualizarse, ponderando el beneficio clínico esperado, la toxicidad acumulada y los objetivos de calidad de vida. La inclusión en ensayos clínicos representa la opción más recomendable siempre que sea posible.

En el escenario particular de oligoprogresión —cuando la progresión se limita a una o pocas localizaciones mientras la enfermedad se mantiene controlada en el resto—, la radioterapia estereotáctica (SBRT) dirigida a las lesiones progresivas permite mantener el tratamiento sistémico eficaz y retrasar la necesidad de un cambio de línea, con potencial impacto en la SLP. Aunque la evidencia procede en su mayoría de estudios retrospectivos,

esta estrategia se está incorporando de forma creciente a la práctica clínica y está siendo evaluada en ensayos prospectivos (76).

1.8.4 Cuidados paliativos

El CPNMm constituye una enfermedad incurable en la mayoría de los pacientes, marcada por una elevada carga de síntomas, una evolución clínica muchas veces impredecible y un fuerte impacto emocional y social tanto en quienes la padecen como en su entorno familiar. La atención médica en este escenario no puede limitarse a los tratamientos oncológicos convencionales, sino que debe contemplar de manera prioritaria los CUPAL como un componente esencial de la estrategia terapéutica.

Lejos de representar únicamente un recurso de última etapa o de los días finales de vida, los CUPAL deben entenderse como una intervención integral y paralela al tratamiento antitumoral desde fases tempranas de la enfermedad avanzada. Su objetivo no es únicamente prolongar la SG, sino sobre todo mejorar la calidad de vida, aliviar el sufrimiento y ofrecer un acompañamiento global que abarque las dimensiones física, emocional, social y espiritual (77,78).

Los CUPAL comprenden una serie de intervenciones organizadas y multidisciplinarias. En primer lugar, el control de síntomas es uno de sus ejes fundamentales: disnea, dolor, fatiga, anorexia, tos o ansiedad son síntomas frecuentes en el CPNMm, y requieren un abordaje específico y dinámico (78). Junto a ello, el componente psicosocial es igualmente determinante: el diagnóstico y la progresión de la enfermedad generan altos niveles de angustia y depresión, tanto en el paciente como en sus familiares, por lo que la intervención de psicólogos, trabajadores sociales y equipos especializados resulta esencial (79). La planificación anticipada de cuidados constituye otra dimensión clave: implica conversaciones estructuradas y continuas sobre objetivos del tratamiento, expectativas realistas, lugar de atención preferido y decisiones relacionadas con el final de la vida, garantizando que las preferencias del paciente sean respetadas. Finalmente, los CUPAL incluyen también el acompañamiento espiritual o existencial, que responde a la necesidad de sentido y trascendencia que muchas personas expresan en este contexto (80).

La evidencia científica más reciente respalda con firmeza esta visión. El ensayo multicéntrico y aleatorizado de Temel et al., publicado en JAMA en 2024, en pacientes

con CPNMm, demostró que la integración precoz de CUPAL no sólo se asocia a una mejora significativa en la calidad de vida y en el control de síntomas depresivos, sino que también reduce la administración de tratamientos oncológicos fútiles en las últimas semanas de vida y, de forma particularmente relevante, logra un beneficio en SG (12,1 frente a 9,8 meses en el grupo control). Este hallazgo consolida la evidencia inicial presentada por el mismo grupo en 2010 y confirma que los CUPAL no solo aportan calidad de vida, sino también cantidad, desafiando la antigua percepción de que limitar cuidados agresivos suponía necesariamente acortar la SG (80).

Las principales guías clínicas internacionales han recogido de forma contundente esta evidencia. Las guías de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network -Red Nacional Integral del Cáncer) (2024) recomiendan la incorporación sistemática y temprana de CUPAL en pacientes con cáncer avanzado, con especial énfasis en la evaluación rutinaria de síntomas, la integración de equipos multidisciplinares (oncólogos, especialistas en paliativos, enfermería, psicología, trabajo social) y la necesidad de fomentar la comunicación temprana sobre objetivos terapéuticos. Además, la guía señala como criterios de derivación prioritaria la presencia de mal estado funcional (ECOG ≥ 2), síntomas refractarios, elevada carga emocional o necesidades sociales complejas (81).

Por su parte, la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (2021) subraya que los CUPAL deben implementarse desde el inicio del diagnóstico de enfermedad metastásica y mantenerse en paralelo a los tratamientos oncológicos siempre que exista un beneficio clínico. Hace hincapié en la continuidad asistencial y en la importancia de la atención domiciliaria, señalando que un modelo de CUPAL bien estructurado no sólo mejora la calidad de vida, sino que también favorece la autonomía y la dignidad del paciente, evitando ingresos hospitalarios innecesarios y garantizando un proceso de final de vida más humano y centrado en las preferencias del enfermo y su familia (82).

A pesar de esta sólida evidencia y de las claras recomendaciones de guías internacionales, la realidad clínica muestra que la derivación a equipos de CUPAL sigue siendo tardía en un número significativo de pacientes (83). La expectativa de respuesta a nuevas terapias como la IO y las terapias dirigidas, la dificultad en identificar el momento de transición hacia una fase irreversible de la enfermedad y, en muchos casos, la falta de formación específica en comunicación y en toma de decisiones compartidas entre los profesionales sanitarios, contribuyen a que esta intervención no se integre de forma sistemática y

precoz. Este retraso limita de manera considerable el impacto positivo que los CUPAL pueden ofrecer (84).

En conclusión, los CUPAL en el CPNMm deben considerarse un pilar inseparable de la atención oncológica moderna. Su integración temprana permite mejorar la calidad de vida, aliviar el sufrimiento, facilitar la toma de decisiones ajustadas a los valores del paciente y, en determinados casos, prolongar la SG. Lejos de constituir una renuncia al tratamiento activo, representan un complemento imprescindible que sitúa al paciente en el centro del proceso asistencial, equilibrando los avances de la oncología de precisión con el respeto a la dignidad y a la humanidad de quienes enfrentan esta enfermedad.

1.9 Factores pronósticos en el cáncer de pulmón no microcítico metastásico

El CPNMm continúa siendo una de las neoplasias más agresivas. Aunque los avances en diagnóstico molecular e inmunoterapia han mejorado la SG en las últimas décadas, la supervivencia a cinco años en estadio IV sigue siendo inferior al 10%.

En enfermedad avanzada, los factores pronósticos más relevantes incluyen el estado funcional medido por la escala ECOG, la presencia de comorbilidades, el estado nutricional y la pérdida de peso involuntaria. Un ECOG ≥ 2 se asocia de manera consistente con peor evolución y menor acceso a líneas sucesivas de tratamiento (85).

El sexo femenino ha mostrado en algunos estudios un pronóstico algo más favorable, probablemente relacionado con la mayor frecuencia de mutaciones accionables en mujeres y no fumadores. Sin embargo, esta ventaja no es uniforme y puede atenuarse en subgrupos con biomarcadores desfavorables o ausencia de dianas terapéuticas (86).

El patrón de diseminación metastásica constituye también un factor clave: la afectación hepática es la que confiere peor desenlace, seguida de la cerebral y la ósea. La presencia de múltiples órganos comprometidos, especialmente cuando incluye hígado, cerebro y hueso, se asocia con supervivencias muy cortas. En contraste, la afectación exclusivamente pulmonar suele tener un impacto más limitado en la evolución clínica (87).

Junto a los determinantes clínicos y anatómicos, los factores sociales tienen una influencia significativa. Estudios poblacionales han demostrado que los pacientes que viven solos presentan una SG inferior respecto a quienes conviven con familiares o cuidadores. La falta de soporte social se asocia con menor adherencia terapéutica, mayor riesgo de abandono del tratamiento y menor acceso a CUPAL precoces, lo que repercute negativamente en la evolución clínica. En este sentido, la evaluación integral del contexto social del paciente resulta esencial para planificar un abordaje verdaderamente individualizado (88).

El perfil molecular del tumor añade otra capa pronóstica. Mutaciones en *EGFR*, *ALK*, *ROS1* o *RET* suelen asociarse a mejor pronóstico debido a la disponibilidad de terapias dirigidas altamente eficaces. En cambio, las mutaciones en *KRAS* —sobre todo cuando coexisten con *STK11* o *KEAP1*— definen un subgrupo de evolución desfavorable y menor beneficio de la IO (52).

Dentro de los biomarcadores histológicos, TTF-1 (NKX2-1) merece especial atención en el contexto del adenocarcinoma metastásico. Más allá de su papel diagnóstico, la expresión positiva de TTF-1 se asocia con tumores más diferenciados, mejor pronóstico y mayor probabilidad de beneficiarse de la quimio-inmunoterapia (QT-IO). Por el contrario, los adenocarcinomas TTF-1 negativos presentan un fenotipo más agresivo y una eficacia reducida de las estrategias estándar (44).

La negatividad de TTF-1 refleja mecanismos biológicos de dediferenciación, transición epitelio-mesénquima (EMT), menor infiltración inmune y coexistencia frecuente con mutaciones de mal pronóstico como *KRAS* o *TP53*. Por ello, la ausencia de TTF-1 debe ser considerada uno de los factores pronósticos adversos más relevantes en adenocarcinoma metastásico, situándose al mismo nivel que el estado funcional o el patrón de diseminación metastásica (89).

En conjunto, el pronóstico en CPNMm depende de una interacción compleja de factores clínicos, anatómicos, moleculares y sociales. La integración de todos estos elementos — con especial atención al papel del TTF-1 en adenocarcinoma— permite una mejor estratificación del riesgo y refuerza la necesidad de un abordaje multidimensional y personalizado.

Desde un punto de vista práctico, la identificación temprana de factores pronósticos adversos no solo permite estimar la evolución clínica, sino que también orienta la selección terapéutica. Así, pacientes con mal estado funcional, soporte social limitado o biomarcadores desfavorables podrían beneficiarse de estrategias menos intensivas, con un mayor énfasis en los cuidados paliativos precoces.

Por el contrario, aquellos con buen ECOG, soporte social adecuado y biomarcadores favorables son los que más se benefician de esquemas combinados y de líneas sucesivas de tratamiento. De este modo, la correcta interpretación de los factores pronósticos se convierte en una herramienta esencial para personalizar el tratamiento y evitar tanto la infrautilización como la sobreutilización terapéutica en CPNMm.

2. JUSTIFICACIÓN GLOBAL

El CPNMm continúa siendo uno de los mayores retos de la oncología moderna. A pesar de los avances logrados con la IO y los tratamientos dirigidos, la mayoría de los pacientes mantienen un pronóstico desfavorable, y sólo un pequeño porcentaje alcanza supervivencias prolongadas a largo plazo.

La complejidad biológica de la enfermedad, la heterogeneidad en la respuesta terapéutica y las dificultades para integrar una atención verdaderamente multidimensional justifican la necesidad de investigaciones que aborden de forma integral los aspectos pronósticos, terapéuticos y asistenciales del CPNMm.

En este contexto, la presente tesis surge de la necesidad de comprender mejor la biología tumoral y la evolución clínica de los pacientes en la era de la IO, analizando el valor pronóstico de biomarcadores tisulares como TTF-1, la eficacia del tratamiento secuencial con dobletes de platinos tras progresión a IO y la importancia de una adecuada integración de los CUPAL desde fases tempranas de la enfermedad.

La conjunción de estos tres ejes permite ofrecer una visión más completa del manejo clínico del CPNMm, combinando la precisión molecular con la reflexión terapéutica y la humanización asistencial. De este modo, el propósito último de esta investigación es contribuir al desarrollo de una oncología más personalizada y equilibrada, que integre la innovación científica con el acompañamiento humano, orientando las decisiones médicas no solo hacia la prolongación de la vida, sino también hacia la preservación de su calidad y dignidad.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El CPNMm continúa siendo una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. Aunque los avances en el tratamiento y diagnóstico molecular han mejorado significativamente el pronóstico, la SG a cinco años en estadio IV sigue siendo baja. El abordaje de esta enfermedad exige una perspectiva multidisciplinar que integre, desde el inicio, tanto el tratamiento oncológico activo como la atención paliativa, con el objetivo de optimizar los resultados clínicos y garantizar un cuidado centrado en el paciente.

Dentro de este marco, se plantean tres líneas de trabajo que constituyen el eje central de esta tesis doctoral. En primer lugar, el estudio del biomarcador TTF-1, ampliamente utilizado para la caracterización histológica del adenocarcinoma pulmonar, cuya relevancia como factor pronóstico y predictor de respuesta a la QT-IO de primera línea todavía no está plenamente establecida. Evaluar su impacto clínico podría permitir una mejor estratificación de pacientes y la identificación de subgrupos con mayor riesgo de evolución desfavorable.

En segundo lugar, resulta prioritario analizar la eficacia de la QT basada en platinos en segunda línea, especialmente en pacientes con alta expresión de PD-L1 que progresan tras una primera línea con IO. Este escenario, cada vez más frecuente en la práctica clínica, plantea interrogantes sobre la actividad real de los regímenes citotóxicos en la era de la IO y sobre qué combinaciones pueden mantener un beneficio clínico relevante.

Finalmente, el papel de los CUPAL precoces ha adquirido creciente protagonismo en el manejo integral del CPNMm. La creación de equipos especializados puede reducir la administración de tratamientos fútiles en fases finales, mejorar la calidad de vida, favorecer una toma de decisiones más ajustada y, en algunos casos, incluso prolongar la SG. Evaluar su impacto en la práctica real resulta esencial para avanzar hacia un modelo asistencial más eficiente y centrado en las necesidades del paciente.

A través de esta tesis, basada en tres estudios retrospectivos de cohortes de pacientes con CPNMm tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de

Salamanca (HUSA-SOM) entre los años 2019 y 2024, se pretende contribuir a una mejor caracterización clínica, molecular y pronóstica de la enfermedad.

El trabajo se centra en tres aspectos complementarios y estrechamente interconectados: el valor del biomarcador TTF-1 en la primera línea de tratamiento, la eficacia de la QT basada en platinos en segunda línea tras inmunoterapia y el impacto de los CUPAL en la etapa final de la enfermedad, todo ello encuadrado dentro de una visión multidisciplinar del abordaje del CPNMm. En consecuencia, se plantean los siguientes objetivos:

1. Evaluar el papel de TTF-1 como biomarcador pronóstico y predictor de respuesta a QT-IO de primera línea en adenocarcinoma de pulmón metastásico sin mutaciones diana.
2. Analizar la eficacia de la QT basada en platinos en segunda línea en pacientes con CPNMm y PD-L1 ≥ 50 % tras progresión a IO en monoterapia.
3. Caracterizar el impacto de la integración precoz de los CUPAL en la administración de tratamientos activos en las últimas tres semanas de vida de los pacientes con CPNMm.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis doctoral se compone de tres estudios observacionales retrospectivos de cohortes, realizados en HUSA-SOM. Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados de CPNMm y valorados por dicho servicio entre los años 2019 y 2024.

Cada estudio aborda una dimensión distinta del manejo clínico de esta enfermedad:

(1) El impacto pronóstico de la negatividad para el biomarcador TTF-1 en pacientes con PD-L1 <50 % tratados con QT-IO; (2) la eficacia de la QT basada en platino tras progresión a IO en pacientes con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$); y (3) la influencia de la valoración precoz por CUPAL en la administración de tratamientos activos en las últimas semanas de vida.

Aunque los tres trabajos parten de una base de datos común, esta fue actualizándose progresivamente a lo largo del desarrollo de este trabajo, incorporando nuevos casos y ampliaciones de seguimiento clínico. La fecha de cierre definitiva de la base fue noviembre de 2024, coincidiendo con el análisis final del tercer estudio. Los artículos fueron publicados a lo largo de los años 2024 y 2025.

Todos los estudios incluidos en esta tesis fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (código PI 2022 10 1155), enmarcados dentro de la línea de investigación sobre la aplicabilidad de la BL para la detección de biomarcadores pronósticos en CPNMm. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en la base de datos que estaban vivos en la fecha del cierre de la base de datos (noviembre de 2024), de acuerdo con los requerimientos del comité ético. Los procedimientos seguidos cumplieron con los principios de la Declaración de Helsinki (versión revisada de 2013) y con la normativa española y europea vigente en materia de protección de datos personales y confidencialidad.

A continuación, se desarrollan en tres subapartados independientes los materiales y métodos empleados en cada uno de los estudios que conforman esta tesis doctoral. Cada sección recoge los criterios de inclusión y exclusión, las variables analizadas, las fuentes

de información y la metodología estadística utilizada, de acuerdo con el diseño específico de cada artículo.

4.1 Prognostic impact of negative TTF-1 biomarker in metastatic lung adenocarcinoma treated with chemo-immunotherapy: a retrospective cohort study.

Se realizó un análisis retrospectivo de cohortes para evaluar la relevancia pronóstica del biomarcador TTF-1 en pacientes con adenocarcinoma pulmonar metastásico y baja expresión de PD-L1 (< 50%). El estudio incluyó 155 pacientes adultos (> 18 años) diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar estadio IV en HUSA-SOM entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de julio de 2024. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del HUSA con número de aprobación 2022 10 1155, y se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

De los 155 pacientes elegibles, se dispuso de datos de expresión de TTF-1 en 136. La presencia o ausencia del marcador TTF-1 se evaluó mediante IHQ. Entre ellos, 118 pacientes contaban con datos clínicos y moleculares completos y fueron incluidos en el análisis descriptivo basal. Para el análisis de supervivencia se definieron dos subgrupos complementarios:

1. Un grupo de 84 pacientes con PD-L1 < 50% y estado de TTF-1 disponible, en los que se analizó la SG en función de la expresión de TTF-1, independientemente del tratamiento recibido.
2. Un subgrupo más homogéneo de 64 pacientes con PD-L1 < 50% que recibieron QT con platino-pemetrexed en combinación con pembrolizumab en primera línea, en los que se analizó tanto la SG como la SLP.

4.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma pulmonar estadio IV.

- Periodo de inclusión: entre el 1 de enero de 2020 y el 1 de julio de 2024.
- Disponibilidad de muestra tumoral para la evaluación de TTF-1 mediante IHQ.
- Determinación de PD-L1 <50% para el análisis principal.
- Consentimiento informado documentado.
- Disponibilidad de datos clínicos completos en la historia clínica electrónica.

- Criterios de exclusión

- Presencia de mutaciones activadoras en *EGFR* o reordenamientos en *ALK* o *ROS1*, candidatos a terapia dirigida de primera línea aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency -EMA-).
- Pacientes con enfermedad oligometastásica tratados con resección quirúrgica o SBRT en primera línea.
- Falta de datos clínicos o moleculares esenciales para el análisis.

4.1.2 Variables clínicas y moleculares

Se recogieron las siguientes variables:

- Edad (mediana y dicotomizada en ≥ 75 vs < 75 años).
- Estado funcional ECOG (0–1, 2 o 3).
- Sexo.
- Tabaquismo (fumador vs no fumador) y índice paquetes-año (IPA).
- Carga metastásica: número de localizaciones metastásicas (1–2 vs ≥ 3) y localización específica (ósea, suprarrenal, cerebral) evaluada mediante TC o PET-TC.
- Datos moleculares: estado mutacional de *KRAS*, *TP53* y *EGFR*.
- Expresión de TTF-1: evaluada por IHQ en tejido fijado en formol y embebido en parafina usando el anticuerpo monoclonal SPT24 (Cell Marque, Merck/Sigma-Aldrich); la tinción nuclear se consideró positiva.
- Expresión de PD-L1: evaluada por IHQ con el kit 22C3 pharmDx (Agilent/Dako) y cuantificada como TPS. Los pacientes con TPS $< 50\%$ fueron calificados como bajos expresores.

Se recogió información del tratamiento en primera línea, incluyendo tipo de QT o QT-IO administrada. La mejor respuesta al tratamiento se evaluó con los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos versión 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -RECIST-), definidos como progresión -PR-, enfermedad estable -EE-, respuesta parcial -RP- o respuesta completa -RC-. También se registraron los tratamientos de segunda línea y el tratamiento recibido en el último ciclo.

4.1.3 Análisis estadístico

Los análisis se realizaron con el programa informático R Studio (versión 09/2023).

- Las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes.
- Las variables continuas en medianas con rangos intercuartílicos (RIC).
- Para las comparaciones de grupos se emplearon la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (para frecuencias esperadas <5), y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas.

Los datos faltantes se gestionaron con exclusión variable por variable, y el número total de casos analizados se reportó en cada tabla. No se aplicaron métodos de imputación debido a la baja proporción de datos ausentes.

Las curvas de supervivencia se generaron con el método de Kaplan-Meier, y las diferencias se evaluaron mediante la prueba de log-rank. El análisis multivariante se realizó con modelos de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores pronósticos independientes de SG y SLP.

Las covariables incluidas fueron: expresión de TTF-1, número de metástasis, estado de *TP53*, estado de *KRAS*, ECOG y edad (≥ 75 vs < 75 años). Se reportaron los HR con sus IC al 95%. La significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

4.2 Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 $\geq 50\%$.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes realizado en el HUSA-SOM. Los pacientes fueron identificados a través del sistema de información clínica del hospital, mediante registros de altas hospitalarias del Servicio de Oncología (SOM) entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2023. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de CPNMm, expresión tumoral de PD-L1 $\geq 50\%$ y que hubieran recibido tratamiento de segunda línea con esquemas de QT basada en platino tras progresión a IO en monoterapia. La base de datos fue proporcionada y mantenida por el propio SOM.

4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico de CPNMm.
- Expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ en células tumorales o inmunes.
- Tratamiento de primera línea con IO en monoterapia aprobada por la EMA (pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab).
- Sin tratamiento sistémico previo con QT para CPNM.
- Consentimiento informado documentado.
- Disponibilidad de datos clínicos completos para el análisis.

- Criterios de exclusión

- Tratamiento previo con QT para CPNM (excepto si se había administrado platino ≥ 5 años antes por otro motivo).
- Tratamiento de primera línea con QT-IO.
- Falta de variables clínicas esenciales para el análisis.

4.2.2 Variables recogidas

Se incluyeron variables clínicas, demográficas y de tratamiento:

- Edad, sexo, hábitos tóxicos (tabaco, alcohol).
- Histología, localización tumoral, tipo de IO y QT.
- Número de dosis de IO previa.
- Estado funcional (ECOG).
- SG y SLP.
- Fecha de progresión y fecha de fallecimiento.
- Respuesta al tratamiento según RECIST 1.1.
- Toxicidad evaluada mediante los criterios terminológicos para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versión 4.0-CTCAE v.4.0).

4.2.3 Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medianas con intervalo de confianza (IC) del 95 %. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes. Las curvas de SG y SLP se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier, y se compararon con las pruebas de log-rank y Breslow, debido al tamaño limitado de la muestra y al posible cruce de curvas. Se aplicó regresión de Cox para el análisis multivariante. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. El software utilizado fue SPSS v.28.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

4.2.4 Comparación con cohortes históricas

Como análisis adicional, los resultados obtenidos se compararon con los de cohortes históricas de ensayos clínicos publicados antes del año 2015 que evaluaban la eficacia de regímenes de platino como primera línea en CPNM avanzado, previamente a la introducción de la IO. Las publicaciones fueron seleccionadas mediante una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Embase y el registro de ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov), así como en resúmenes de congresos de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y ESMO. Se utilizaron combinaciones de términos MeSH como: “Lung cancer OR NSCLC” AND “Platinum-based therapies” AND “clinical trials OR approved drugs OR review”.

4.3 Active treatment at the end of life—importance of palliative care in advanced non-small cell lung cancer: a cohort study

Estudio retrospectivo de un único centro y de ámbito nacional. Incluyó pacientes tratados por el HUSA-SOM y el Servicio de CUPAL del HUSA. Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de CPNMm que hubieran recibido, al menos, una primera línea de tratamiento con QT, IO o la combinación de ambas entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de abril de 2024.

4.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Diagnóstico confirmado de CPNMm.
- Haber recibido al menos una línea de tratamiento sistémico (QT, QT-IO o IO) entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de abril de 2024.
- Disponibilidad de datos clínicos y de seguimiento completos.

Criterios de exclusión

- Presencia de mutaciones accionables con tratamiento específico aprobado por EMA en primera línea (mutaciones activadoras en *EGFR*, reordenamientos en *ALK* o *ROS1*).
- Pacientes que fueron derivados a la Unidad de CUPAL tras el diagnóstico histológico de CPNMm sin recibir ningún tipo de tratamiento oncológico.
- Pacientes con enfermedad oligometastásica tratados con intención radical mediante cirugía o SBRT.
- Ausencia de variables clínicas esenciales para el análisis (estado funcional, expresión de PD-L1, datos de supervivencia o de lugar de fallecimiento).

4.3.2 Variables recogidas

Se recopilaron variables clínicas, demográficas y terapéuticas, incluyendo:

- Características basales: edad, sexo, hábito tabáquico, histología, expresión de PD-L1, estado funcional (ECOG).
- Características de la enfermedad: presencia de metástasis cerebrales y/o hepáticas, patrón de diseminación.
- Tratamiento oncológico: tipo de régimen recibido en cada línea (QT, IO o combinación), número de líneas de tratamiento, línea y fármaco administrado en el último ciclo.
- Atención paliativa: derivación a equipos de CUPAL, número de visitas recibidas, soporte domiciliario y disponibilidad de contacto telefónico.
- Desenlaces clínicos: administración de tratamiento activo en las tres últimas semanas de vida, SG, tiempo entre el último ciclo y el fallecimiento, lugar de fallecimiento (domicilio particular, unidad de hospitalización de oncología médica, unidad de medicina intensiva, unidad de medicina interna/cardiología/neumología o unidad de cuidados paliativos) y causa de muerte (progresión tumoral, complicaciones infecciosas, tromboembólicas u otras).

La evaluación por CUPAL consistió en al menos una visita domiciliaria mensual por un equipo que incluía médico, enfermera, psicólogo y trabajador social. Los objetivos fueron: manejo del tratamiento sintomático, apoyo psicológico al paciente y familia/cuidadores, y gestión de ayudas económicas públicas de la Junta de Castilla y León para familias con un miembro en cuidados paliativos.

Se consideró que un paciente había sido evaluado por Cuidados Paliativos si recibió al menos una visita de médico y enfermera de paliativos en las últimas cuatro semanas.

4.3.3 Análisis de subgrupos

El análisis por subgrupos se realizó según: edad (> 75 y ≤ 75 años), expresión de PD-L1 (alta si $\geq 50\%$, baja si $< 50\%$), línea de tratamiento (primera, segunda y tercera o superior) y ECOG (0, 1, 2 o superior).

4.3.4 Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron estadísticos de resumen: media y desviación estándar para variables continuas, y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. La mediana y las frecuencias se compararon con la prueba t de Student y la chi-cuadrado (o Fisher cuando procedía). La SG se estimó con el método de Kaplan-Meier. Se empleó un IC del 95%. La prueba de Log-Rank se utilizó por su eficacia para evaluar diferencias en las funciones de supervivencia a lo largo del periodo de estudio y por su sensibilidad a diferencias hacia el final del seguimiento. La prueba de Breslow se empleó por su mayor sensibilidad para detectar diferencias al inicio del seguimiento.

Se realizó un análisis multivariante con regresión logística binaria para evaluar la asociación entre la administración de tratamiento activo durante las tres últimas semanas de vida (variable dependiente) y la derivación a paliativos, expresión de PD-L1, edad y sexo. Asimismo, se aplicó un modelo de regresión de Cox para analizar la influencia de las variables derivación a paliativos, PD-L1, SG y tipo de tratamiento (IO $\pm$ QT vs sólo QT) en la distancia (días) entre el último ciclo y el fallecimiento. El análisis estadístico se realizó con SPSS v.28.

5. RESUMEN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Prognostic impact of negative TTF-1 biomarker in metastatic lung adenocarcinoma treated with chemo-immunotherapy: a retrospective cohort study.

Este estudio retrospectivo de práctica clínica real evaluó el impacto pronóstico de la negatividad del marcador de inmunohistoquímica TTF-1 en adenocarcinoma de pulmón estadio IV con expresión de PD-L1 < 50%, centrándose en la cohorte que recibió QT basada en pemetrexed junto con IO (pembrolizumab) en *la primera* línea de tratamiento.

5.1.1 *Análisis descriptivo global según expresión de TTF-1*

Se incluyeron 155 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar en estadio IV, de los cuales 136 contaban con determinación IHQ del biomarcador TTF-1. Para el análisis clínico y molecular, se dispuso de información completa en 118 pacientes. La expresión positiva de TTF-1 se identificó en 109 pacientes (70,3 %) y su ausencia en 27 (17,4 %).

La mediana de edad fue similar en ambos grupos (69 años en TTF-1 positivos frente a 68 años en TTF-1 negativos; $p = 0,66$). No se observaron diferencias significativas en la distribución por sexo ni por hábitos tóxicos, aunque la proporción de fumadores fue del 100 % en el grupo TTF-1 negativo. En cuanto al estado funcional, los pacientes TTF-1 negativos presentaron con mayor frecuencia un ECOG 3 (22,2 % frente a 6,8 %; $p = 0,073$).

Desde el punto de vista metastásico, se observaron más metástasis óseas en el grupo TTF-1 negativo (72,2 % vs. 42,4 %; $p = 0,018$), así como una mayor frecuencia de metástasis suprarrenales (38,9 % vs. 18,8 %; $p = 0,053$). En contraste, las metástasis cerebrales fueron exclusivas del grupo TTF-1 positivo (17,8 %; $p = 0,052$).

En cuanto a las alteraciones moleculares, no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de mutaciones en *KRAS*, *TP53* o *EGFR*. No obstante, todas las mutaciones

KRAS detectadas en TTF-1 negativos correspondieron al subtipo *G12C*. También se evidenció una mayor proporción de expresión baja de PD-L1 (<50 %) en el grupo TTF-1 negativo (88,9 % vs. 58,1 %; p = 0,012). Pueden apreciarse todas las características clínicas, moleculares y de tratamiento en la tabla 3.

Tabla 3. Características clínicas, moleculares y del tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV, según la expresión de TTF-1.

Variable (N=118*)	TTF-1 +	TTF-1 -	TOTAL	p
Edad (mediana)	69 (67-70)	68 (63-72)	69 (67-70)	
EDAD				
- ≥ 75 años	93 (78.8%)	15 (83.3%)	108 (79.4%)	0.659
- < 75 años	25 (21.2%)	3 (16.7%)	28 (20.6%)	
ESTADO GENERAL (ECOG)				0.073
- 0-1	93 (78.8%)	13 (72.2%)	106 (77.9%)	
- 2	17 (14.4%)	1 (5.6%)	18 (13.2%)	
- 3	8 (6.8%)	4 (22.2%)	12 (8.8%)	
GÉNERO				0.318
- Hombre	93 (78.8%)	16 (88.9%)	109 (80.1%)	
- Mujer	25 (21.2%)	2 (11.1%)	27 (19.9%)	
TABAQUISMO				0.112
- Fumador	99 (86.8%)	17 (100%)	116 (88.5%)	
- No fumador	15 (13.2%)	0 (0%)	15 (11.5%)	
ESTADO				0.575
- Vivo	40 (34.4%)	5 (27.8%)	45 (33.6%)	
- Fallecido	76 (65.5%)	13 (72.2%)	89 (66.4%)	
ÍNDICE IPA	40 (31.5-41.6)	47 (32.7-65.2)	NC	0.189
NÚMERO DE METÁSTASIS				0.335
- 1-2	91 (77.1%)	12 (66.7%)	103 (75.7%)	
- >3	27 (22.9%)	6 (33.3%)	33 (24.3%)	
METÁSTASIS ÓSEAS				0.018
- Sí	50 (42.4%)	13 (72.2%)	63 (46.3%)	
- No	68 (57.6%)	5 (27.8%)	73 (53.7%)	
METÁSTASIS SUPRARRENALES				0.053
- Sí	22 (18.8%)	7 (38.9%)	29 (21.5%)	
- No	95 (81.2%)	11 (61.1%)	106 (78.5%)	
METÁSTASIS SNC				0.052
- Sí	21 (17.8%)	0 (0%)	21 (15.4%)	
- No	97 (82.2%)	18 (100%)	115 (84.6%)	
ESTADO DE <i>KRAS</i>				0.690
- Mutado	33 (34%)	7 (38.9%)	40 (34.8%)	
- Salvaje	64 (66%)	11 (61.1%)	75 (65.2%)	
MUTACIÓN DE <i>KRAS</i>				0.705
- G12C	20 (62.5%)	7 (100%)	27 (69.2%)	
- G12V	5 (15.6%)	0 (0%)	5 (12.8%)	

Variable (N=118*)	TTF-1 +	TTF-1 -	TOTAL	p
- Q61H	2 (6.3%)	0 (0%)	2 (5.1%)	
- G13C	1 (3.1%)	0 (0%)	1 (2.6%)	
- G13D	2 (6.3%)	0 (0%)	2 (5.1%)	
- G12D	1 (3.1%)	0 (0%)	1 (2.6%)	
- G12A	1 (3.1%)	0 (0%)	1 (2.6%)	
ESTADO DE TP53				0.412
- Mutado	12 (10.2%)	3 (16.7%)	15 (11%)	
- Salvaje	106 (89.8%)	15 (83.3%)	121 (89%)	
ESTADO DE EGFR				0.818
- Mutado	5 (4.3%)	1 (5.6%)	6 (4.5%)	
- Salvaje	110 (95.7%)	17 (94.4%)	127 (95.5%)	
MUTACIÓN DE EGFR				0.439
- Inserción exón 20	3 (60%)	1 (100%)	4 (66.7%)	
- Amplificación	2 (40%)	0 (0%)	2 (33.3%)	
IL DE TRATAMIENTO				0.071
- QT basada en pemetrexed + IO	60 (50.8%)	11 (61.1%)	71 (52.2%)	
- Pembrolizumab	43 (36.4%)	2 (11.1%)		
- QT (carboplatino)	7 (5.9%)	4 (22.2%)	45 (33.1%)	
- QT-amivantanab	1 (0.8%)	0 (0%)	11 (8.1%)	
- Tratamiento de soporte	7 (5.9%)	1 (5.6%)	1 (0.7%)	
			8 (5.9%)	
MEJOR RESPUESTA				0.677
- Progresión	35 (31.5%)	7 (41.2%)	42 (32.8%)	
- EE (Enfermedad Estable)	20 (18%)	2 (11.8%)	22 (17.2%)	
- RP (Respuesta Parcial)	51 (45.9%)	8 (47.1%)	59 (46.1%)	
- RC (Respuesta Completa)	5 (4.5%)	0 (0%)	5 (3.9%)	
2L DE TRATAMIENTO				0.137
- Sí	43 (39.8%)	3 (20%)	46 (37.4%)	
- No	65 (60.2%)	12 (80%)	77 (62.6%)	
LÍNEAS DE TRATAMIENTO				0.241
- Primera	39 (51.3%)	10 (83.3%)	49 (55.7%)	
- Segunda	17 (22.4%)	1 (8.3%)	18 (20.5%)	
- Tercera	9 (11.8%)	0 (0%)	9 (10.2%)	
- Cuarta	2 (2.6%)	1 (8.3%)	3 (3.4%)	
- Quinta y sucesivas	6 (7.9%)	0	6 (6.8%)	
ESTADO DE PD-L1				0.012
- Bajo expresor (<50%)	68 (58.1%)	16 (88.9%)	84 (62.2%)	
- Alto expresor (≥50%)	49 (41.9%)	2 (11.1%)	51 (37.8%)	

**Los datos mostrados corresponden a 118 pacientes con información clínica y molecular disponible. Aunque el estado de TTF-1 se conocía en 136 pacientes, 18 fueron excluidos de esta tabla por presentar datos faltantes en una o más variables. Los porcentajes se calculan en función del número de casos disponibles para cada variable.*

**NC: no calculado.*

5.2.2 Análisis específico en pacientes con PD-L1 <50 %

Se seleccionaron 84 pacientes con PD-L1 <50 % para el análisis principal de supervivencia, de los cuales 68 eran TTF-1 positivos y 16 TTF-1 negativos.

La proporción de pacientes con ≥ 3 localizaciones metastásicas fue del 37,5 % en el grupo TTF-1 negativo, frente al 19,1 % en el grupo TTF-1 positivo ($p = 0,11$). Las metástasis suprarrenales fueron significativamente más frecuentes en TTF-1 negativos (43,8 % vs. 13,4 %; $p = 0,006$). Además, sólo el 14,3 % de los pacientes TTF-1 negativos recibió tratamiento de segunda línea, en comparación con el 49,2 % en el grupo TTF-1 positivo ($p = 0,017$). Pueden observarse las características clínicas, moleculares y de tratamiento de los pacientes con PD-L1 < 50% en la tabla 4.

Tabla 4. Características clínicas, moleculares y del tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV y PD-L1 < 50%, según la expresión de TTF-1.

Variable (N=84*)	TTF-1 +	TTF-1 -	TOTAL	p
EDAD (mediana)	68 (60-72)	70 (59-75)	69 (60-74)	NC
EDAD				
- ≥ 75 años	58 (14.7%)	13 (18.8%)	71 (84.5%)	0.689
- < 75 años	10 (85.3%)	3 (81.2%)	13 (15.5%)	
ESTADO GENERAL (ECOG)				
- 0-1	54 (79.4%)	11 (68.8%)	65 (77.4%)	0.106
- 2-3	14 (20.6%)	5 (31.2%)	19 (22.6%)	
SEXO				
- Hombre	55 (80.9%)	15 (93.8%)	70 (83.3%)	0.214
- Mujer	13 (19.1%)	1 (6.2%)	14 (16.7%)	
TABAQUISMO				
- Fumador	57 (85.1%)	15 (100%)	72 (87.8%)	0.110
- No fumador	10 (14.9%)	0 (0%)	10 (12.2%)	
ESTADO				
- Vivo	22 (33.3%)	3 (18.8%)	25 (30.5%)	0.256
- Muerto	44 (66.7%)	13 (81.2%)	57 (69.5%)	
Nº DE LOCALIZACIONES METASTÁSICAS				
- 1-2	55 (80.9%)	10 (62.5%)	65 (77.4%)	0.114
- >3	13 (19.1%)	6 (37.5%)	19 (22.6%)	

Variable (N=84*)	TTF-1 +	TTF-1 -	TOTAL	p
METÁSTASIS ÓSEAS				
- Sí	34 (50%)	11 (68.8%)	45 (53.6%)	0.176
- No	34 (50%)	5 (31.2%)	39 (46.4%)	
METÁSTASIS SUPRARRENALES				
- Sí	9 (13.4%)	7 (43.8%)	16 (19.3%)	0.006
- No	58 (86.6%)	9 (56.2%)	67 (80.7%)	
METÁSTASIS EN SNC				
- Yes	11 (16.2%)	0 (0%)	11 (13.1%)	0.084
- No	57 (83.8%)	16 (100%)	73 (86.9%)	
ESTADO DE KRAS				
- Mutado	22 (33.3%)	6 (37.5%)	28 (34.1%)	0.753
- Salvaje	44 (66.7%)	10 (62.5%)	54 (65.9%)	
MUTACIÓN DE KRAS				
- G12C	13 (59.1%)	6 (100%)	19 (67.9%)	0.057
- Otras	9 (40.9%)	0 (0%)	9 (32.1%)	
ESTADO DE TP53				
- Mutado	10 (14.7%)	2 (12.5%)	12 (14.3%)	0.821
- Salvaje	58 (85.3%)	14 (87.5%)	72 (85.7%)	
1L DE TRATAMIENTO				
- QT basada en pemetrexed + IO	54 (79.4%)	11 (68.8%)	65 (77.4%)	0.312
- Pembrolizumab	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (2.4%)	
- QT (carboplatino)	5 (7.4%)	4 (25%)	9 (10.7%)	
- QT-amivantanab	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.2%)	
- Tratamiento de soporte	6 (8.8%)	1 (6.2%)	7 (8.3%)	
MEJOR RESPUESTA				
- PR (progresión)	15 (24.2%)	7 (46.7%)	22 (28.6%)	0.312
- EE (Enfermedad Estable)	11 (17.7%)	2 (13.3%)	13 (16.9%)	
- RP (Respuesta Parcial)	32 (51.6%)	6 (40%)	38 (49.4%)	
- RC (Respuesta Completa)	4 (6.5%)	0 (0%)	4 (5.2%)	
2L DE TRATAMIENTO				
- Sí	31 (49.2%)	2 (14.3%)	33 (42.9%)	0.017
- No	32 (50.8%)	12 (85.7%)	44 (57.1%)	

**Los datos mostrados corresponden a 84 pacientes con estado de TTF-1 disponible y expresión de PD-L1 <50%. Los porcentajes se calculan dentro de cada grupo de TTF-1 (por columnas). En algunas variables, el total puede no sumar 84 debido a datos faltantes.*

5.2.3 Supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP)

La ausencia de TTF-1 se asoció con un peor pronóstico. En el conjunto de pacientes con PD-L1 < 50 %, la SG fue de 6 meses (IC 95 %: 0,6–11,5) en el grupo TTF-1 negativo, frente a 20 meses (IC 95 %: 15,5–24,5) en los TTF-1 positivos ($p = 0,0039$) (Figura 12). Del mismo modo, la SLP fue de 4 meses (IC 95 %: 0,1–7,9) en TTF-1 negativos, frente a 9 meses (IC 95 %: 6,7–11,3) en TTF-1 positivos ($p = 0,033$).

En el subgrupo tratado con platino-pemetrexed-pembrolizumab en primera línea ($n = 64$), también se evidenciaron diferencias relevantes. La SG fue de 21 meses (IC 95 %: 17,0–24,9) en los pacientes TTF-1 positivos ($n = 53$), frente a 13 meses (IC 95 %: 5,5–20,5) en los TTF-1 negativos ($n = 11$) ($p = 0,012$) (Figura 13). Aunque la SLP no alcanzó significación estadística, también fue inferior en el grupo TTF-1 negativo: 13 meses (IC 95 %: 8,8–17,2) en TTF-1 positivos vs 10 meses (IC 95 %: 5,1–14,9) en TTF-1 negativos ($p = 0,11$) (Tabla 5) (Figura 14).

Por otro lado, entre los pacientes tratados con carboplatino en monoterapia, se observó una SG de 1 mes (IC 95 %: 0–2,3) en TTF-1 negativos frente a 4 meses (IC 95 %: 0–10,4) en TTF-1 positivos ($p = 0,12$), sin diferencias significativas en la SLP (ambos grupos con mediana de 1 mes) (Tabla 5).

Tabla 5. Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV según la expresión de TTF-1.

Variable	N	OS	P	PFS	P
TTF-1					0.033
- Positivo	68	20 (15.5-24.5)	0.0039	9 (6.7-11.3)	
- Negativo	16	6 (0.6-11.5)		4 (0.1-7.9)	
- Todos	84	16 (7.7-24.2)		8 (6.7-9.3)	
Platino-Pemetrexed-Pembro			0.012		0.11
- TTF1 +	53	21 (17.0-24.9)		13 (8.8-17.2)	
- TTF1 -	11	13 (5.5-20.5)		10 (5.1-14.9)	

Kaplan-Meier Curve for OS in Lung Adenocarcinoma with PD-L1 < 50%

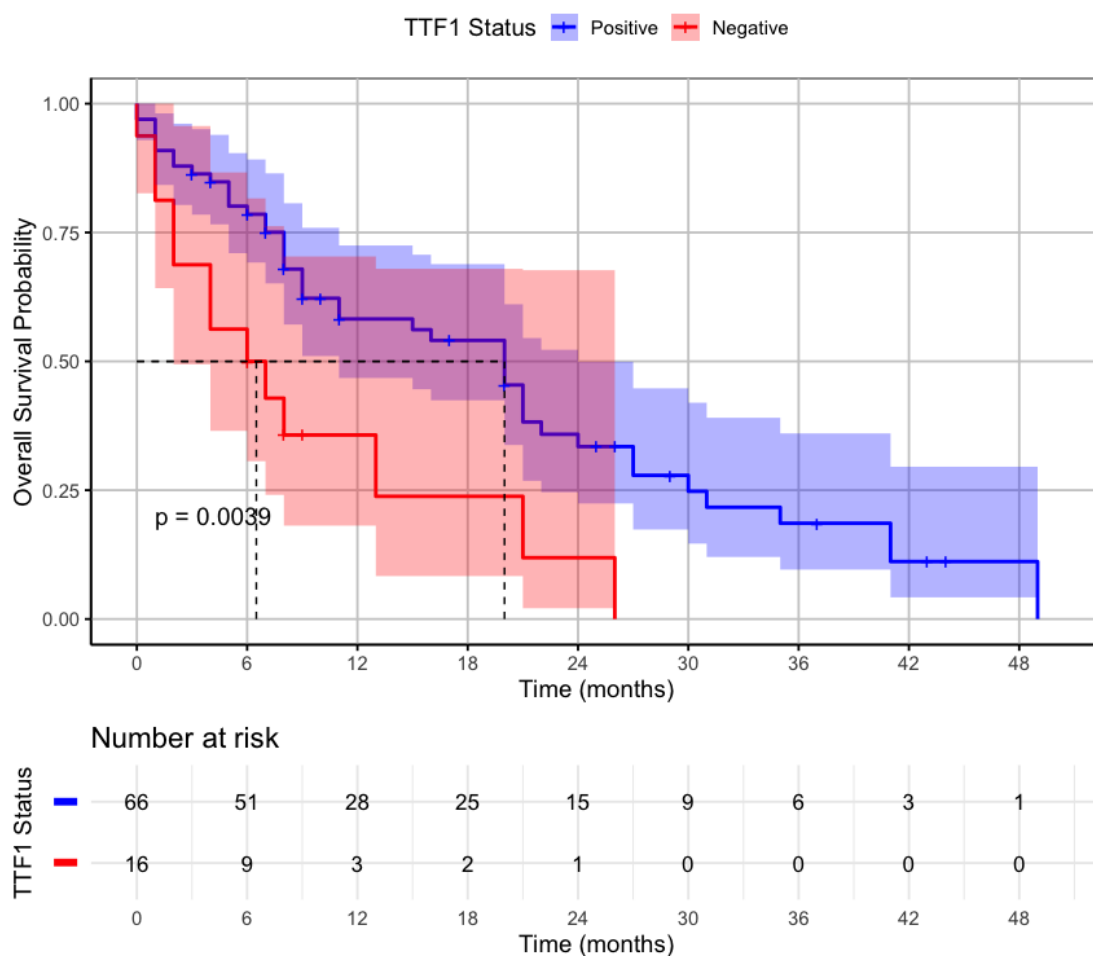


Figura 12. Curva de Kaplan–Meier de SG en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y baja expresión de PD-L1 (<50%), estratificados según el estado de TTF-1. En azul se representan los pacientes TTF-1+ y en rojo los TTF-1-. Las áreas sombreadas indican los intervalos de confianza del 95% para cada grupo. El número de pacientes en riesgo en distintos puntos temporales se muestra en la tabla inferior.

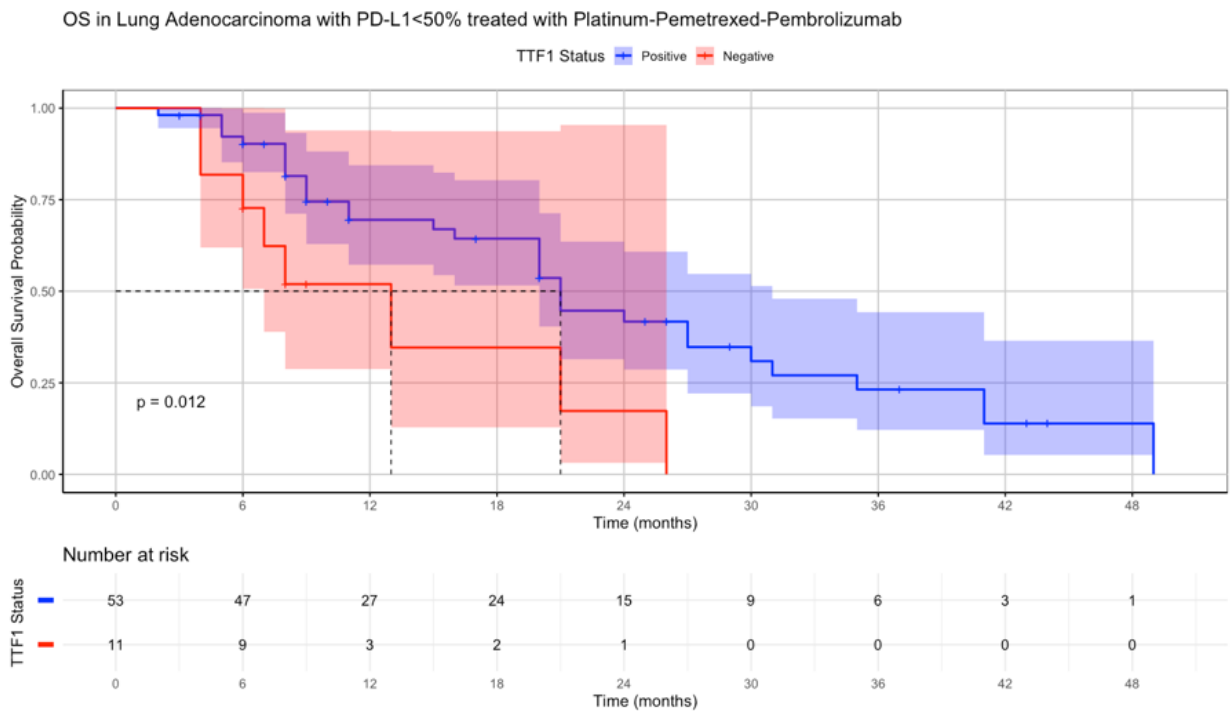


Figura 13. Curva de Kaplan–Meier de SG en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y baja expresión de PD-L1 (<50%) que recibieron tratamiento de primera línea con platino–pemetrexed–pembrolizumab, estratificados según el estado de TTF-1. En azul se representan los pacientes TTF-1+ y en rojo los TTF-1-. Las áreas sombreadas indican los intervalos de confianza del 95% para cada grupo.

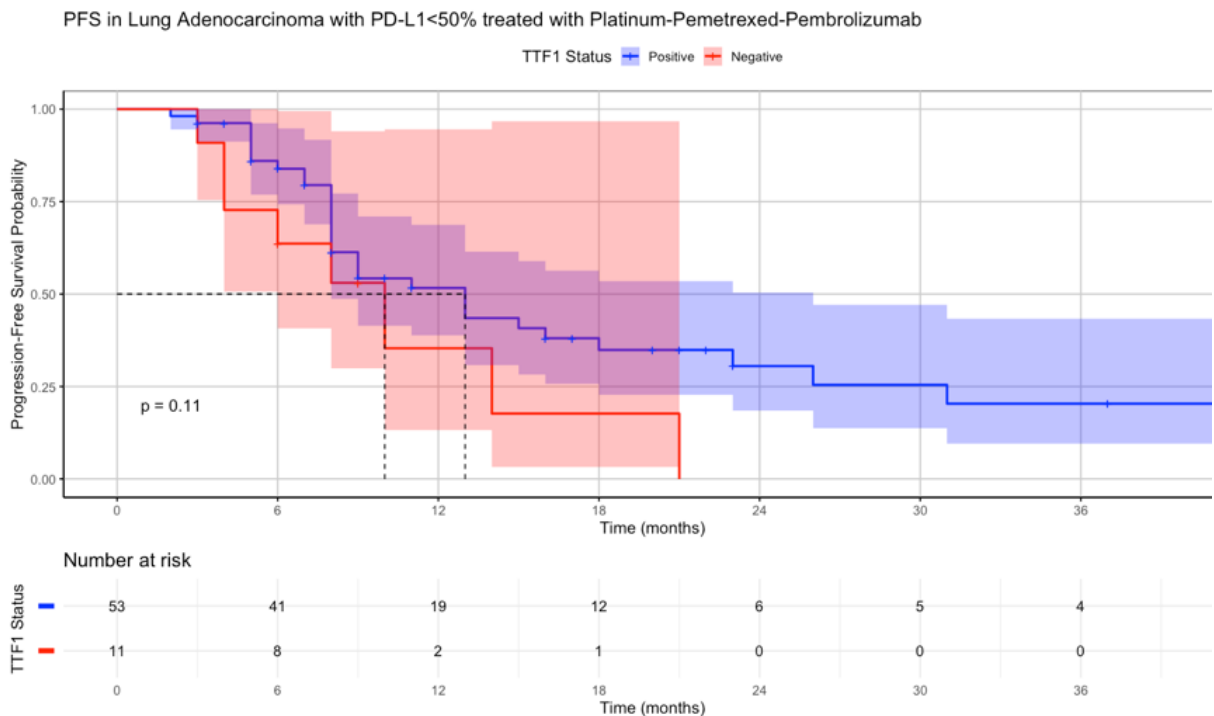


Figura 14. Curva de Kaplan–Meier de SLP en pacientes con adenocarcinoma de pulmón y baja expresión de PD-L1 (<50%) que recibieron tratamiento de primera línea con platino–pemetrexed–pembrolizumab, estratificados según el estado de TTF-1. En azul se representan los pacientes TTF-1+ y en rojo los TTF-1-. Las áreas sombreadas indican los intervalos de confianza del 95% para cada grupo.

5.2.4 Análisis multivariante

En el análisis multivariante realizado en la cohorte de pacientes con adenocarcinoma pulmonar estadio IV y baja expresión de PD-L1, se identificaron tres factores clínicos y moleculares con impacto pronóstico independiente sobre la SG. La ausencia de expresión de TTF-1 se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte (HR: 2,29; IC 95 %: 1,07–4,88; $p = 0,032$), al igual que la presencia de mutaciones en el oncogen *KRAS* (HR: 2,23; IC 95 %: 1,14–4,37; $p = 0,019$).

No obstante, el factor más determinante fue el estado funcional medido por la escala ECOG, donde los pacientes con ECOG ≥ 2 presentaron un riesgo de fallecimiento más de cinco veces superior al de aquellos con ECOG 0–1 (HR: 5,68; IC 95 %: 2,27–14,21; $p < 0,001$).

Otras variables como el número de metástasis, la mutación en *TP53* o la edad ≥ 75 años mostraron una tendencia hacia peor pronóstico, aunque sin alcanzar significación estadística. Estos resultados refuerzan el valor pronóstico de TTF-1 y *KRAS* en este contexto clínico y podrían contribuir a optimizar la estratificación de riesgo en pacientes con CPNMm (Figura 15).

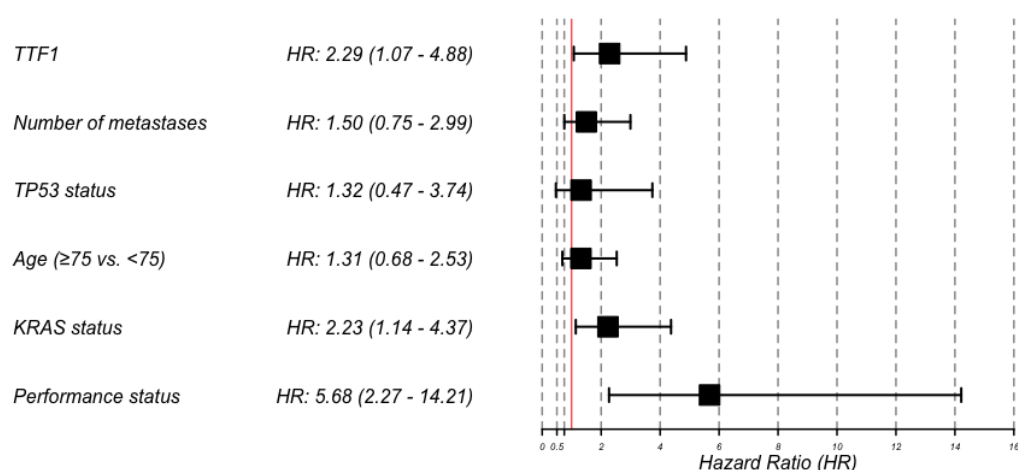


Figura 15. Diagrama de bosque del análisis multivariante de supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio IV. Se muestran las razones de riesgos (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC) para diversas variables clínicas y moleculares.

5.2.5 Discusión

Significado pronóstico de TTF-1

En este estudio retrospectivo, evaluamos el significado pronóstico del biomarcador TTF-1 en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico. Nuestros hallazgos destacan que la negatividad para TTF-1 se asocia con una peor SG y SLP, lo que subraya su posible papel como marcador pronóstico adverso en esta población. Es importante señalar que, debido al carácter observacional y retrospectivo de nuestro estudio, estos hallazgos demuestran una asociación entre la negatividad de TTF-1 y peores resultados de supervivencia, pero no establecen una relación causal directa. En nuestra muestra, los pacientes TTF-1 negativos tuvieron una mediana de SG significativamente menor (6 meses vs. 20 meses, $p = 0,0039$). En el análisis multivariante, la negatividad para TTF-1 se asoció con un riesgo de mortalidad 2,3 veces mayor en comparación con los pacientes TTF-1 positivos (HR = 2,288; IC 95%: 1,073–4,879; $p = 0,032$), lo que refuerza su importancia como factor pronóstico independiente y apoya la noción de que la pérdida de expresión de TTF-1 podría indicar un fenotipo tumoral más agresivo.

Estos hallazgos son consistentes con los de Da Cruz et al. (90), quienes también encontraron que la negatividad para TTF-1 se asociaba de forma significativa con peor supervivencia en una cohorte retrospectiva de 253 pacientes con adenocarcinoma de pulmón estadio IV. En su análisis multivariante, los pacientes TTF-1 positivos presentaron un riesgo de muerte significativamente menor (HR = 0,64; IC 95%: 0,42–0,98; $p = 0,044$) y una mediana de SG de 11,2 meses frente a 4,0 meses en los casos TTF-1 negativos. Sus datos apoyan la idea de que la pérdida de TTF-1 identifica un subgrupo con un fenotipo tumoral más agresivo, incluso tras ajustar por edad, estado funcional y tipo de tratamiento.

TTF-1 y expresión de PD-L1

En nuestro trabajo se ha observado una baja prevalencia de TTF-1 negativo en combinación con alta expresión de PD-L1 ($\geq 50\%$), con sólo el 3,9% de los pacientes TTF-1 negativos mostrando alta expresión de PD-L1. Esta baja frecuencia limita la

interpretabilidad de las posibles interacciones entre el estado de TTF-1 y la expresión de PD-L1 en nuestra cohorte. Debido al pequeño tamaño muestral de este subgrupo, no pueden extraerse conclusiones firmes sobre las implicaciones pronósticas o predictivas de la negatividad para TTF-1 en el contexto de alta expresión de PD-L1.

En comparación con nuestros resultados, HirokazuIso et al. no encontraron diferencias significativas en la expresión de PD-L1 según el estado de TTF-1 (91). Por otro lado, Nakahama et al. observaron una mayor prevalencia de PD-L1 $\geq 50\%$ en pacientes TTF-1 positivos frente a TTF-1 negativos (65% vs. 24%), aunque en proporciones más bajas que en nuestra muestra (92).

Una posible explicación para esta menor expresión de PD-L1 podría estar relacionada con los hallazgos de Yatabe et al., quienes sugirieron un origen distinto para los adenocarcinomas según la expresión de TTF-1. Según su hipótesis, los adenocarcinomas TTF-1 positivos se originan en la Unidad Respiratoria Terminal (TRU), compuesta por pequeños bronquiolos y células respiratorias terminales, mientras que los adenocarcinomas TTF-1 negativos podrían derivar de células pulmonares más centrales o de estructuras diferentes de la TRU, como células columnares o metaplásicas (93,94). Esta diferencia en el origen celular podría explicar el perfil más agresivo observado en los adenocarcinomas TTF-1 negativos, que se asocian con mayor frecuencia de mutaciones en genes como TP53 (93,95). No obstante, este sigue siendo un modelo teórico y nuestro estudio no aporta validación molecular ni histológica de esta hipótesis.

Además, en nuestra cohorte se observaron mutaciones en *KRAS* —particularmente el subtipo G12C— con una frecuencia ligeramente mayor que en otras series publicadas. Esto podría deberse a que nuestro estudio incluyó exclusivamente pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, un subgrupo típicamente asociado a un comportamiento tumoral más agresivo. En estos casos, las mutaciones en *KRAS* suelen ser más prevalentes. Sin embargo, la diferencia en frecuencia fue modesta y se mantiene dentro del rango esperado en el adenocarcinoma pulmonar metastásico, donde las mutaciones en *KRAS* se encuentran en aproximadamente un tercio de los pacientes.

Estudios moleculares recientes han sugerido que las implicaciones pronósticas de la negatividad para TTF-1 pueden estar vinculadas a alteraciones genéticas subyacentes

en *NKX2-1*, el gen que codifica este factor de transcripción. En un análisis genómico y epigenómico exhaustivo, Snyder et al. (2023) demostraron que las alteraciones con pérdida de función en *NKX2-1*, incluidas deleciones homocigotas y silenciamiento por metilación, están enriquecidas en adenocarcinomas de pulmón poco diferenciados con características agresivas y se asocian con reducción de la expresión proteica de TTF-1 (94). Asimismo, Saito et al. (2022) encontraron que los tumores deficientes en *NKX2-1* presentan una firma transcriptómica única, incluyendo activación de la transición EMTy pérdida de diferenciación alveolar, lo que puede contribuir a la resistencia terapéutica y a una diseminación metastásica temprana (94,95). Complementando estos hallazgos, Hua He et al. (2024) identificaron la inactivación de *NKX2-1* como un evento cooperador con mutaciones en *TP53* y *KRAS* en modelos preclínicos, promoviendo un estado desdiferenciado y una menor infiltración de células inmunes (96).

En conjunto, estos estudios aportan respaldo biológico a las observaciones clínicas reportadas en nuestra cohorte, donde los tumores TTF-1 negativos mostraron patrones de diseminación más agresivos, menor respuesta a esquemas basados en pemetrexed y una supervivencia significativamente peor. Aunque nuestro estudio no realizó perfil molecular de *NKX2-1*, futuras investigaciones deberían integrar la IHQ con datos genómicos para comprender mejor la base molecular de la pérdida de TTF-1 y su significado pronóstico en el adenocarcinoma de pulmón avanzado.

Impacto del tratamiento en pacientes TTF-1 negativos

Observamos que los pacientes con baja expresión de PD-L1 que recibieron QT basada en platino y pemetrexed en combinación con pembrolizumab mostraron diferencias notables en la supervivencia según la expresión de TTF-1. Los pacientes TTF-1 positivos tuvieron una SG significativamente mejor, con una mediana de 21 m (IC 95%: 17,0–24,9) frente a 13 meses (IC 95%: 5,5–20,5) en pacientes TTF-1 negativos ($p = 0,012$). La SLP también fue mejor en los pacientes TTF-1 positivos, con una mediana de 13 meses (IC 95%: 8,8–17,2) frente a 10 meses (IC 95%: 5,1–14,9) en TTF-1 negativos; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,112$).

Estos resultados sugieren que el doblete platino-pemetrexed en combinación con IO podría no ser la opción más eficaz para mejorar la supervivencia en pacientes TTF-1

negativos, quienes presentan características histológicas más agresivas y menos diferenciadas. Es necesario considerar tratamientos alternativos o enfoques personalizados para esta población.

Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos. Frost et al. reportaron una SG de 4,1 m en pacientes TTF-1 negativos tratados con platino-pemetrexed frente a 8,0 m en aquellos tratados con esquemas sin pemetrexed ($p = 0,001$). Además, la SLP fue significativamente mayor en los pacientes sin pemetrexed (3,6 vs. 6 meses, $p = 0,001$). Estos datos resaltan la eficacia limitada del platino-pemetrexed en esta subpoblación, particularmente en ausencia de IO (97).

En un contexto similar, Hirokazu Iso et al. (2023) analizaron 14 pacientes TTF-1 negativos tratados con QT e IO, reportando una SG de 32,3 meses (IC 95%: 3,19–61,41). Dentro de este grupo, los pacientes que recibieron platino-pemetrexed-pembrolizumab tuvieron una SG de 11,7 meses y una SLP de 7,1 meses, mientras que aquellos tratados con carboplatino-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab mostraron una SG mediana no alcanzada y una SLP de 22,5 meses (91).

Esto sugiere que el beneficio observado puede depender del régimen específico de QT-IO utilizado (91).

Nishioka et al. (2024) también reportaron resultados alentadores en pacientes TTF-1 negativos tratados con diferentes regímenes de QT-IO, con una mediana de SG no alcanzada (IC 95%: 21,1–NA) y una SLP de 15,5 meses (89). Aunque no encontraron diferencias significativas entre pacientes TTF-1 positivos y negativos tratados con QT-IO, el estudio destaca la heterogeneidad de resultados según el esquema específico.

Finalmente, Uhlenbruch mostró que los pacientes TTF-1 negativos tratados con QT-IO ($N=23$) tuvieron una SLP significativamente peor en comparación con los pacientes TTF-1 positivos ($N=41$), con 3 meses frente a 9 meses, respectivamente ($p = 0,001$) (98). La falta de especificación del régimen limita la interpretación directa, pero el impacto global de la expresión de TTF-1 parece consistente con otros estudios que muestran peor pronóstico en pacientes TTF-1 negativos.

Dada la eficacia limitada de las combinaciones con platino-pemetrexed observada en pacientes TTF-1 negativos y su perfil histológico más agresivo y dediferenciado, es plausible que este subgrupo pueda beneficiarse de esquemas alternativos de QT, como platino-paclitaxel, más habituales en histología escamosa. Aunque ningún paciente de nuestra cohorte recibió este régimen, esta hipótesis merece ser explorada en investigaciones futuras.

Observamos una mayor proporción de metástasis óseas (72,2% vs. 42,4%, $p = 0,018$) y suprarrenales (38,9% vs. 18,8%, $p = 0,053$) en pacientes TTF-1 negativos, aunque no se alcanzó significación para las suprarrenales. En cuanto a la afectación del SNC, ningún paciente TTF-1 negativo presentó metástasis cerebrales, frente al 17,8% de los pacientes TTF-1 positivos. Estos resultados son consistentes con los de Frost et al., quienes también observaron mayor frecuencia de metástasis suprarrenales y óseas en el grupo TTF-1 negativo (97). Estas diferencias en la distribución metastásica sugieren que los pacientes TTF-1 negativos presentan un patrón de diseminación distinto, lo que podría influir en la selección de estrategias terapéuticas y en el manejo clínico.

Nuestros hallazgos apoyan la necesidad de una estratificación histomolecular más precisa en el adenocarcinoma de pulmón metastásico. Trabajos recientes de Désage et al. han propuesto una clasificación de aplicación clínica que integra características histopatológicas, mutaciones oncogénicas y aspectos del microambiente tumoral, incluyendo composición de células inmunes y perfiles de metilación del ADN (46). Dichos enfoques podrían ayudar a identificar subgrupos específicos —como los tumores TTF-1 negativos portadores de mutaciones en *KRAS* o *TP53*— con peor pronóstico y potencial resistencia a la IO. Incorporar estos datos multidimensionales en la práctica clínica podría guiar la selección de estrategias terapéuticas más eficaces y personalizadas, más allá de los modelos actuales basados únicamente en PD-L1. Puede observarse una revisión de estudios disponibles sobre la SG y SLP en adenocarcinoma de pulmón estadio IV en base a la expresión de TTF-1 en la tabla 6.

Tabla 6. Revisión de los estudios disponibles sobre supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con adenocarcinoma de pulmón según la expresión de TTF-1

Estudio	Año	Pacientes	Tratamiento	SG (m)	P	SLP (m)	P
Nakahama et al (92)	2022	-TTF-1+ (N=83) -TTF-1- (N=25)	IO (Pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab)	18.2 8.0	0.041	5,4 1.6	<0.001
Iso et al(91)	2023	-TTF-1 + (N=45) -TTF-1- (N=14)	QT-IO*	18.9 (14.02-23.78) 32.3 (3.19-61.41)	0.78	9.6 9.9	0.14
		-TTF-1 – (N=4) -TTF-1 – (N=4) -TTF-1 – (N=6)	Platino-Peme-Pembro CBDCA/nab-PTX/IO CBDCA/PTX/BEV/ATZ	11.7 7.4 NR	NA	7.1 8.2 22.5	NA
		-TTF-1 + (40) -TTF-1- (18)	IO	17.5 15.6	0.15	4.5 3.8	0.088
Frost et al(97)	2020	-TTF-1 + (N=235) -TTF-1- (N=58)	QT basada en pemetrexed	12.1 4.1	0.001 &	5.4 3.6	0.001 &
		-TTF-1+ (N=155) -TTF-1- (N=81)	No basada en pemetrexed+	12.3 8		6.8 6	
Moeller et al (99)	2022	-TTF-1 + (N=119) -TTF-1 – (N=35)	NA++	8.4 5.8	0.27	6.5 4.6	0.16
Park et al (100)	2019	-TTF-1+ (N=27) -TTF-1 – (N=59)	QT	19.3 5.8	<0.0 0	4.9 3.0	0.004
Schilsky et al (101)	2017	-TTF-1 + (N=249) -TTF-1 – (N=69)	QT basada en pemetrexed	** 16.0 8.5	**	** 5.7 3.1	**
		-TTF-1+ (N=39) -TTF-1- (N=11)	No basada en pemetrexed	14.2 9.3		3.4 2.4	

Estudio	Año	Pacientes	Tratamiento	SG (m)	P	SLP (m)	P
Uhlenbruch et al (98)	2024	-TTF-1+ (N=40) -TTF-1- (N=26)	IO	NA	NA	18 5	0.004
		-TTF-1+ (N=41) -TTF-1- (N=23)	QT-IO	NA		9 3	0.001
Nishioka et al (89)	2024	-TTF-1 + (N=120) -TTF-1- (N=46)	*** Pembrolizumab	29.9 21.8	0.74	6.8 4.9	0.51
		-TTF-1 + (N=75) -TTF-1- (N=25)	QT-IO	NR (42.6-NA) NR (21.1-NA)	0.62	20.5 15.5	0.78
Schilsky et al (101)	2017	- TTF-1 - - TTF-1 -	QT basada en pemetrexed No basada en pemetrexed+	9.3 8.5	0.97	NA NA	NA

+Incluye pacientes tratados con platino/pemetrexed/pembrolizumab, CBDCA/nab-paclitaxel/inmunoterapia y CBDCA/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab. CBDCA corresponde a carboplatino.

+En el régimen sin pemetrexed, se incluyen combinaciones de platino con gemcitabina, taxanos, vinorelbina y otros esquemas.

&P compara únicamente los grupos con TTF1 negativo.

++Incluye pacientes tratados con quimioterapia, inmunoterapia, quimio-inmunoterapia, inhibidores de tirosina quinasa, radioterapia y tratamiento de soporte.

**No se calculó el valor de p para los grupos comparados.

***La quimio-inmunoterapia incluye los esquemas: platino (cisplatino o carboplatino)/pemetrexed/pembrolizumab, platino (cisplatino o carboplatino)/nab-paclitaxel/pembrolizumab, carboplatino/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab y carboplatino/nab-paclitaxel/atezolizumab.

Pembro corresponde a pembrolizumab; Nivo a nivolumab; nab-PTX a nab-paclitaxel; IO a inmunoterapia; PTX a paclitaxel; BEV a bevacizumab; y ATZ a atezolizumab.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varios sesgos potenciales inherentes a su diseño retrospectivo. Los datos provienen de bases clínicas de una única institución, lo que limita la generalización de los resultados. Además, la calidad y disponibilidad de los datos clínicos podrían haber influido en los resultados, ya que algunos registros pudieron estar incompletos o ser inexactos. La ausencia de aleatorización también implica un mayor riesgo de sesgo por

factores de confusión, ya que no se pudieron controlar plenamente las variables no observadas.

Sin embargo, es importante señalar que el estudio se llevó a cabo en el marco del Sistema Nacional de Salud español, que proporciona acceso universal y gratuito a los tratamientos oncológicos. Esto garantizó igualdad en el acceso a las mejores terapias disponibles durante el período de estudio, minimizando la variabilidad relacionada con la disponibilidad de tratamiento o la situación socioeconómica.

Cabe destacar que los datos sobre mutaciones en STK11 y KEAP1 no estaban disponibles de forma rutinaria durante el período del estudio, a pesar de su relevancia conocida en la predicción de respuesta a IO. Otra limitación fue la presencia de datos ausentes en algunas variables clínicas y moleculares. Abordamos esto mediante la exclusión caso por caso en los análisis correspondientes, incluyendo sólo a los pacientes con información disponible para cada variable. Aunque la proporción de datos ausentes fue baja y poco probable que influyera sustancialmente en los resultados, reconocemos que la ausencia de métodos de imputación puede haber reducido la solidez de algunas comparaciones de subgrupos.

Asimismo, no se registraron de manera sistemática datos específicos sobre modificaciones de tratamiento, como reducciones de dosis, retrasos o suspensiones precoces. Como resultado, no pudimos evaluar cómo estas variaciones pudieron haber influido en los resultados de supervivencia. Aunque todos los pacientes recibieron tratamiento conforme a la práctica clínica estándar, esto representa otra limitación.

Además, el tamaño relativamente pequeño del subgrupo TTF-1 negativo refleja su baja prevalencia en enfermedad avanzada y constituye otra limitación del estudio. También el tamaño muestral es limitado en algunos subgrupos, lo que puede restringir la significación estadística de los hallazgos. Finalmente, aunque la mediana de seguimiento fue adecuada para capturar los resultados de supervivencia en la mayoría de los pacientes, reconocemos que un seguimiento más prolongado podría aportar una comprensión más completa de eventos tardíos como progresión diferida, supervivencia a largo plazo o toxicidades relacionadas con el tratamiento en fases posteriores—particularmente en subgrupos de alto riesgo.

Los estudios futuros con mayor duración de seguimiento serán importantes para confirmar la solidez de estos hallazgos.

5.2 Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 $\geq$ 50%.

Este estudio analizó una cohorte de 17 pacientes con CPNMm con expresión tumoral de PD-L1 $\geq$ 50 %, tratados con QT basada en platino tras progresión a una primera línea con IO en monoterapia (pembrolizumab). Todos los pacientes recibieron este tratamiento en el HUSA-SOM entre 2016 y 2023.

La realización de este trabajo surge ante el limitado conocimiento actual sobre la eficacia de los dobles de platino en pacientes con CPNM metastásico que han recibido IO en primera línea. Aunque históricamente esta combinación ha mostrado tasas de SG en torno a los 6–9 meses y una TRO del 20–30% (102), algunos estudios recientes, como el de Park et al. (103), sugieren un posible aumento de la eficacia cuando los dobles se administran tras el tratamiento de IO, alcanzando tasas de respuesta del 66,7%. Esta observación plantea la hipótesis de que la IO podría sensibilizar el tumor a líneas posteriores de QT, lo que justifica la necesidad de explorar esta secuencia terapéutica con mayor profundidad.

5.2.1 Características generales de la muestra

En total, se estudiaron 17 pacientes. La edad media fue de 67 años (rango intercuartílico, 50–77 años). 11 eran hombres (64,7%) y 6 mujeres (35,3%). 15 eran fumadores o exfumadores (88,2%). La histología principal fue adenocarcinoma (9 pacientes, 52,9%), seguido de tumores escamosos (7 pacientes, 41,2%). Todos los pacientes tenían ECOG 0–1 en el momento de los tratamientos de primera y segunda línea. El sitio más frecuente de afectación metastásica fue el hueso (8 de 17 pacientes, 47,1%). Sólo un paciente presentó afectación hepática y otro afectación del SNC. Al momento del análisis de los datos, 9 de los 17 pacientes habían fallecido (52,9%).

Todos los pacientes fueron tratados con pembrolizumab como primera línea (dosis mediana: 12 ciclos). La SG en primera línea fue de 41 m (IC 95%: 14–68 m), con una SLP de 10 m (IC 95%: 8–12 m) y una TRO de 88,2%. De los pacientes tratados con IO, cinco desarrollaron toxicidad inmunorrelacionada (29,4%), y tres presentaron toxicidad de grado ≥ 2 (17,6%). Pueden observarse el resto de las características basales en la tabla 7 y los resultados de SG y SLP en la tabla 8.

Tabla 7. Características generales de la muestra. Se estratifican los pacientes en función del número de terapia recibida en segunda línea de tratamiento.

Variable	Muestra total	Platino-pemetrexed	Platino-paclitaxel	Platino monoterapia
Número de pacientes	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
Edad (años)	67 (50-77)	67 (50-73)	67.5 (64-76)	68 (68-77)
Sexo (hombre/mujer)	11/6 (64.7%/35.3%)	5/5 (50%/50%)	3/1 (75%/25%)	3/0 (100%/0%)
Fumadores/nunca fumadores	15/2 (88.2%/11.8%)	8/2 (80%/20%)	4/0 (100%/0%)	3/0 (100%/0%)
Bebedores/nunca bebedores	5/12 (29.4%/70.6%)	3/7 (30%/70%)	1/3 (25%/75%)	1/2 (33.3%/66.7%)
Histología (adenocarcinoma)	9 (52.9%)	7 (70%)	0 (0%)	2 (66.7%)
Localización de metástasis				
- Pulmón	5 (29.4%)	4 (40%)	1 (25%)	0 (0%)
- Pleura	3 (17.6%)	1 (10%)	2 (50%)	0 (0%)
- Hueso	8 (47.1%)	4 (40%)	2 (50%)	2 (66.7%)
- Hígado	1 (5.9%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
- Suprarrenal	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	1 (33.3%)
Metástasis SNC	1 (5.9%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Mutaciones <i>EGFR/ALK</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PD-L1 $\geq$ 50%	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
ECOG (0-1)	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
1L tratamiento (pembrolizumab)	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
Número de dosis en primera línea (mediana)	12 (1-35)	12 (3-35)	12 (1-19)	12 (4-12)
Inmunotoxicidad				
- Cualquier grado	5 (29.4%)	3 (30%)	2 (50%)	0 (0%)
- Grado $\geq$ 2	3 (17.6%)	1 (10%)	2 (50%)	0 (0%)

Tabla 8. Resultados SG, SLP y TRO de las terapias basadas en platino en CPNMm después de la primera línea con IO.

Régimen	Pacientes	SG (meses)	SLP (meses)	TRO (%)	Supervivencia 1 año (%)	Toxicidad grado ≥ 2	P valor
Platino + pemetrexed	10	25	7	60	70	20.0	0.03*
Platino + paclitaxel	4	6	3	50	25	25	
Carboplatino en monoterapia	3	4	3	33.4	33.4	33.4	
Global	17	25	6	47.1	58.8	23.5	

*Se empleó el Test de Breslow

5.2.2 Cohortes históricas

Se han estudiado diferentes combinaciones con platino. Desde las primeras con fármacos como vindesina, vinorelbina o etopósido en la década de 1990 hasta las posteriores con fármacos de nueva generación como docetaxel o pemetrexed en la década de 2000, todas ellas demostraron su eficacia frente a monoterapia o BSC. El número mediano de pacientes en los ensayos clínicos, todos de fase 3, fue de 403 (rango, 135–1.218). Los distintos estudios analizados presentaron una SG entre 7,2–12,5 meses y una TRO de 12,5–43,7%.

Los ensayos clínicos que evaluaron triplete de quimioterapia no demostraron un beneficio en supervivencia o respuesta frente a los dobles de platino. Los principales estudios que compararon diferentes combinaciones con platino no encontraron diferencias entre ellas, con TRO y SG similares a estudios previos (16–32% y 7,4–9,9 meses, respectivamente).

5.2.3 Segunda línea con platino

El tratamiento más utilizado en combinación con platino fue pemetrexed (10 de 17 pacientes, 58,8%), seguido de paclitaxel (23,5%). De los 17 pacientes, 5 recibieron

cisplatino (29,4%) y 12 carboplatino (70,6%). La monoterapia con platino se utilizó en tres pacientes (todos con carboplatino, 17,6%).

El número mediano de ciclos administrados, incluyendo mantenimiento con pemetrexed, fue de 6 (RIC, 2–64). La SG fue de 25 meses (IC 95%: 7–45 m), con una SLP de 6 meses (IC 95%: 2,5–9,5 m) y una TRO de 47,1% (siete pacientes con RP y uno con RC). De los pacientes con RP o RC, el 75% fue tratado con platino más pemetrexed. La tasa de supervivencia a un año fue de 58,8% y a dos años de 29,4%.

La comparación de regímenes de tratamiento mostró una SG de 25 meses en pacientes tratados con platino más pemetrexed (IC 95%: 1,5–48,5), una SLP de 7 meses (IC 95%: 0–16,5) y una TRO de 60%. Para la combinación de platino más paclitaxel, la SG fue de 6 meses (IC 95%: 4,5–7,5), la SLP de 3 meses (IC 95%: 0–6) y la TRO de 50%. Para la monoterapia con platino, la SG fue de 4 meses (IC 95%: 2,5–5,5), con SLP de 3 m (IC 95%: 0–6) y TRO de 33,4%.

La comparación entre tratamientos mostró que la combinación con pemetrexed fue significativamente superior a paclitaxel en SG (log-rank $P = 0,06$; Breslow $P = 0,03$) y en SLP (log-rank $P = 0,02$; Breslow $P = 0,02$) (Figura 2). La regresión de Cox mostró un HR de 0,19 (IC 95%: 0,025–1,357) para SG y un HR de 0,27 (IC 95%: 0,065–1,141) para SLP.

En total, seis pacientes desarrollaron algún tipo de toxicidad (35,3%). Cuatro presentaron toxicidad de grado ≥ 2 (23,5%). Entre los que desarrollaron toxicidad, dos recibieron la combinación con pemetrexed (11,8%), uno la combinación con paclitaxel (5,9%) y uno carboplatino en monoterapia (5,9%). Un paciente tuvo que suspender el tratamiento por hipersensibilidad al cisplatino.

5.2.4 Tercera línea y posteriores

De los 17 pacientes, 9 (53%) recibieron una tercera línea de tratamiento y 7 una cuarta (41,2%). Sólo un paciente no progresó ni falleció durante la segunda línea (5,9%). De los 16 restantes, 9 recibieron tercera línea (53%) y 7 fallecieron durante el tratamiento (41,2%).

Las terapias más usadas en tercera línea fueron docetaxel (3 pacientes, 33,3%), seguido de paclitaxel (2 pacientes, 22,2%) y gemcitabina (2 pacientes, 22,2%). Para la tercera línea, la SG fue de 21 meses (IC 95%: 0–49) con una SLP de 4 meses (IC 95%: 1–7) y una TRO de 47,1%. Ninguno presentó toxicidad $\geq$ grado 2.

De los 7 pacientes que recibieron una cuarta línea, el tratamiento más frecuente fue gemcitabina en monoterapia (5 pacientes, 71,4%). La SG fue de 4 meses (IC 95%: 0–14), la SLP de 3 meses (IC 95%: 1,5–4,5) y la TRO de 16,6%. Ninguno presentó toxicidad $\geq$ grado 2.

5.2.5 Discusión

La secuencia terapéutica del CPNM avanzado tras IO de primera línea se basa en el uso clásico de combinaciones con platino. Sin embargo, la mayoría de los estudios con estas terapias incluyeron pacientes que no habían recibido tratamiento sistémico previo; por tanto, se desconocía cómo podía influir la IO previa en la respuesta a la QT con platino (104).

Para CPNM avanzado con PD-L1 $\geq$ 50%, el tratamiento se basa, con pocas excepciones, en IO en monoterapia, cuyo impacto en el sistema inmune y en el microambiente tumoral parece teóricamente favorecer una mayor respuesta a la QT (platino, docetaxel, gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel).

Los primeros estudios con dobletes de platino se realizaron en los años 80. Los ensayos ECOG EST 1581, EST 1583 y SWOG incluyeron más de 1.900 pacientes, con una TRO del 6–31% y SG media de 24,5–31 semanas, sin diferencias significativas. Posteriormente, Le Chevalier et al. evaluaron cisplatino-vinorelbina vs cisplatino-vindesina y vinorelbina en monoterapia, mostrando que los dobletes de platino con fármacos de nueva generación aumentaban supervivencia y respuesta, y eran superiores a la monoterapia (12,13,105).

En los años 90 y 2000 se realizaron múltiples ensayos fase 3 con cisplatino o carboplatino más etopósido, paclitaxel, gemcitabina, docetaxel o irinotecán, con SG de 7,2–13,4 meses y TRO de 12,5–43,7%. La supervivencia a un año fue del 25–43%. Destacó el TAX 326, con 1.218 pacientes, que comparó cisplatino/carboplatino–docetaxel vs cisplatino–

vinorelbina. La TRO fue superior en el brazo docetaxel (31,6% vs 24,5%), aunque sin beneficio en SG (11,3 vs 10,1 meses) (12,14–16,18,19,26–30).

Cuatro grandes estudios compararon directamente diferentes dobles con platino en primera línea. El más importante fue el de Schiller et al., con 1.155 pacientes, que comparó cisplatino–paclitaxel, cisplatino–gemcitabina, cisplatino–docetaxel y carboplatino–paclitaxel, sin diferencias en SG ni TRO (SG 7,9 meses, TRO 19%) (106).

Posteriormente, diferentes estudios valoraron la introducción de pemetrexed en combinación con platino en subtipo no escamoso (ensayos JMDB y JMEN). JMDB (1.725 pacientes) mostró superioridad del doblete con pemetrexed frente a gemcitabina en adenocarcinomas (11,0 vs 10,1 meses; HR 0,84) y menor toxicidad. JMEN y PARAMOUNT evaluaron mantenimiento con pemetrexed tras respuesta inicial, con beneficio en SG (13,9 vs 11,0 meses) (18,20). Tras la publicación de dichos estudios, la combinación de platino-pemetrexed y posterior mantenimiento con pemetrexed se estableció como tratamiento de primera línea en CPNMm no escamoso.

Tras décadas de ensayos que definieron la primera línea, no hubo cambios hasta la llegada de la IO. Los datos de dobles con platino en segunda línea tras IO derivan de esos estudios históricos.

En nuestro estudio, la SG global fue de 25 meses con una SLP de 6 meses. La supervivencia al año fue 58,8%. Esto sugiere que a mayor TRO y SLP, los pacientes mantienen suficiente buen estado general para recibir tercera o cuarta línea. El beneficio fue mayor con pemetrexed, y aunque la significación estadística sólo se alcanzó con el test de Breslow, es probable que con mayor tamaño muestral fuera global. Factores como el mantenimiento con pemetrexed, la histología de adenocarcinoma, mayor proporción de mujeres, menor edad y menos fumadores influyen positivamente.

En conjunto, los datos son mejores que los históricos y probablemente influidos por la inmunoterapia previa. La sinergia IO–antiangiogénicos ya se conoce, pero con QT aún no se ha demostrado. Ensayos como IMpower150 probaron combinaciones de antiangiogénicos + QT + IO, sin resultados definitivos (107).

Cabe destacar que la IO ha mostrado menor eficacia en carcinomas escamosos PD-L1 negativos, como refleja el KEYNOTE-407 (5 años de seguimiento), donde la SG no

difirió significativamente entre QT-IO y QT (108). Esto, junto con la posibilidad de mantener pemetrexed tras platino, contribuye al mejor pronóstico de adenocarcinomas frente a escamosos en las eras pre y post IO.

Las principales limitaciones de este estudio radican en su diseño retrospectivo, el reducido tamaño muestral (17 pacientes) y la comparación con cohortes históricas que no han sido validadas. Además, las diferencias existentes entre las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos previos y la nuestra obligan a interpretar los resultados con cautela, evitando extrapolaciones directas sin la debida consideración del contexto clínico específico.

5.3 Active treatment at the end of life—importance of palliative care in advanced non-small cell lung cancer: a cohort study.

Se trata de un estudio retrospectivo en pacientes con CPNMm fallecidos entre los años 2019 y 2024 en la provincia de Salamanca (N = 118). Evalúa el impacto de la valoración por equipos de CUPAL constituidos por un médico, una enfermera, una psicóloga y una trabajadora social en dos escenarios; 1) la influencia sobre la administración de tratamiento activo oncológico en las últimas 3 semanas de vida y 2) la supervivencia desde el último ciclo (UC) de tratamiento.

5.3.1 Características de la población de estudio

En total, se incluyeron 118 pacientes en el análisis. La edad media fue de 68 años; el 18,6% eran mujeres; el 82,2% eran fumadores y el 71,2% habían sido diagnosticados de adenocarcinoma. El estado funcional previo al UC de tratamiento según la escala ECOG fue 0 en 4 pacientes (3,4%), 1 en 25 pacientes (21,2%), 2 en 60 pacientes (50,8%) y 3 en 28 pacientes (23,7%). Cincuenta y seis pacientes (47,5%) recibieron un seguimiento conjunto que incluía al equipo de CUPAL.

La SG fue > 6 meses en el 60,2% de los pacientes de la muestra: 75% entre los pacientes valorados por el equipo de CUPAL frente a 46,8% entre los no valorados ($p = 0,002$). 31 pacientes (26,3%) recibieron tratamiento durante las tres últimas semanas de vida; 10,7% entre los valorados por paliativos frente a 40,3% entre los no valorados ($p < 0,001$). Respecto a la línea de tratamiento en el UC, 57 pacientes (48,3%) estaban en primera línea: 33,9% entre los incluidos en CUPAL frente a 61,3% entre los no incluidos ($p = 0,020$). Pueden observarse las características de la población incluida en el estudio en la tabla 9.

Tabla 9. Tabla de frecuencias. Incluye las características de la población incluida en el estudio.

Variable	Muestra total	Reciben cuidados paliativos (N=56)	No reciben cuidados paliativos (N = 62)	P
Edad (años)	68 (60.75-75)	69.5 (63-76)	68 (59-73)	0.455
- Más de 75 años	48 (40.7%)	25 (44.6%)	23 (37.1%)	
- Menos de 75 años	70 (59.3%)	31 (55.4%)	39 (62.9%)	
Sexo				0.057
- Hombre	96 (81.4%)	50 (89.3%)	46 (74.2%)	
- Mujer	22 (18.6%)	6 (10.7%)	16 (25.8%)	
Tabaquismo	97 82.2%)	49 (87.5%)	48 (77.4%)	0.300
Histología				0.896
- Adenocarcinoma	84 (71.2%)	40 (71.4%)	44 (71.0%)	
- Epidermoide	22 (18.6%)	11 (19.6%)	11 (17.7%)	
- Indiferenciado	12 (10.2%)	5 (8.9%)	7 (11.3%)	
Expresión de PD-L1				0.245
- > 50%	40 (33.9%)	16 (28.6%)	24 (38.7%)	
- < 50%	78 (66.1%)	40 (71.4%)	38 (61.3%)	
Metástasis cerebrales	17 (14.4%)	8 (14.3%)	9 (14.5%)	0.972
Metástasis hepáticas	19 (16.1%)	11 (19.6%)	8 (12.9%)	0.299
ECOG en el último ciclo				0.108
- ECOG 0	4 (3.4%)	1 (1.8%)	3 (4.8%)	
- ECOG 1	25 (21.2%)	7 (12.5%)	18 (29%)	
- ECOG 2	60 (50.8%)	31 (55.4%)	29 (46.8%)	
- ECOG 3	28 (23.7%)	16 (28.6%)	12 (19.4%)	
- No codificado	1 (0.8%)	1 (1.8%)		
Cuidados paliativos				
- Sí	56 (47.5%)	56 (100%)		
- No	62 (52.5%)		62 (100%)	
Lugar de fallecimiento				<0.001
- U. de Cuidados Paliativos	40 (33.9%)	38 (67.9%)	2 (3.2%)	
- U. de Oncología	48 (40.7%)	2 (3.6%)	46 (74.2%)	
- Domicilio particular	24 (20.3%)	15 (26.8%)	9 (14.5%)	
- U. de Medicina Intensiva	5 (4.2%)	0 (0%)	5 (8.1%)	
- Otros centros	1 (0.8%)	1 (1.8%)		

Variable	Muestra total	Reciben cuidados paliativos (N=56)	No reciben cuidados paliativos (N = 62)	P
Causa de fallecimiento				0.156
- 2º a progresión	65 (55.1%)	36 (64.3%)	29 (46.8%)	
- Infección/sepsis	16 (13.6%)	5 (8.9%)	11 (17.7%)	
- Tromboembolismo	5 (4.2%)	0 (0%)	5 (8.1%)	
- IAM/taponamiento	5 (4.2%)	2 (3.6%)	3 (4.8%)	
- Metástasis cerebrales	14 (11.9%)	7 (12.5%)	7 (11.3%)	
- Otras complicaciones	13 (11%)	6 (10.7%)	7 (11.3%)	
Tratamiento en las últimas 3 semanas				<0.001
- Sí	31 (26.3%)	6 (10.7%)	25 (40.3%)	
- No	83 (70.3%)	48 (85.7%)	35 (56.5%)	
- No codificado		2 (3.6%)	2 (3.2%)	
Supervivencia global				0.002
- > 6 meses	71 (60.2%)	42 (75%)	29 (46.8%)	
- < 6 meses	47 (39.2%)	14 (25%)	33 (53.2%)	
Línea de tratamiento en último ciclo				0.020
- Primera línea	57 (48.3%)	19 (33.9%)	38 (61.3%)	
- Segunda línea	29 (24.6%)	18 (32.1%)	11 (17.7%)	
- Tercera línea	15 (12.7%)	11 (19.6%)	4 (6.5%)	
- Cuarta línea	5 (4.2%)	3 (5.4%)	2 (3.2%)	
- Quinta línea y superiores	8 (6.8%)	3 (5.4%)	5 (8.1%)	
- No codificado	4 (3.4%)	2 (3.6%)	2 (3.2%)	
Fármaco en el último ciclo				0.005
- Químio-inmunoterapia	17 (14.4%)	3 (5.4%)	14 (22.6%)	
- Pembrolizumab	34 (28.8%)	12 (21.4%)	22 (35.5%)	
- Nivolumab	5 (4.2%)	2 (3.6%)	3 (4.8%)	
- Platino	12 (10.2%)	8 (14.3%)	4 (6.5%)	
- Taxano	18 (15.3%)	15 (26.8%)	3 (4.8%)	
- Gemcitabina	17 (14.4%)	9 (16.1%)	8 (12.9%)	
- Vinorelbina	5 (4.2%)	4 (7.1%)	1 (1.6%)	
- Pemetrexed	2 (1.7%)	1 (1.8%)	1 (1.6%)	
- Químio-radioterapia	1 (0.8%)	NC	1 (1.6%)	
- Sotorasib	1 (0.8%)	NC	1 (1.6%)	
- No codificado	6 (5.1%)	2 (3.6%)	4 (6.5%)	

5.3.2 Análisis estadístico de la supervivencia

La SG de la población fue de 8 meses (IC 95%: 6,32–9,67). En los pacientes valorados por paliativos, la SG fue de 13 meses (IC 95%: 7,7–18,2) frente a 6 meses (IC 95%: 4,6–7,4) en los no valorados (Figura 16).

En cuanto a la supervivencia (en días) tras la administración del UC de tratamiento, fue de 38 días en la población total (IC 95%: 30,6–45,4). En los valorados por paliativos, la supervivencia tras el UC fue de 56 días (IC 95%: 41,6–70,4) frente a 27 días en los no valorados (IC 95%: 19,4–34,5) (p Log-Rank < 0,001) (Figura 17).

En los mayores de 75 años, el tiempo de supervivencia fue de 47 días (IC 95%: 33,9–60,1) frente a 34 días (IC 95%: 24,9–43,1) en los < 75 años (p Log-Rank < 0,001). En altos expresores de PD-L1, la supervivencia fue de 32 días (IC 95%: 21,1–42,8) frente a 43 días (IC 95%: 29,0–57,0) en bajos expresores (p Log-Rank = 0,034).

En el modelo de regresión de Cox para analizar el impacto de diferentes variables predictoras sobre la supervivencia (en días) tras el UC y sobre la tasa de mortalidad, los no valorados por paliativos presentaron un HR = 3,23 frente a los valorados (IC 95%: 2,01–5,13) (p < 0,001) (Tabla 11).

En altos expresores de PD-L1 el HR fue 1,63 frente a bajos expresores (IC 95%: 1,03–2,54) (p = 0,028). En pacientes con SG < 6 m tras el diagnóstico, el HR fue 1,22 (IC 95%: 0,72–2,023) (p = 0,449) frente a aquellos con SG > 6 m. Respecto al tratamiento, quienes recibieron QT $\pm$ IO en su UC mostraron HR = 0,86 frente a quienes recibieron sólo QT (IC 95%: 0,52–1,43) (p = 0,550).

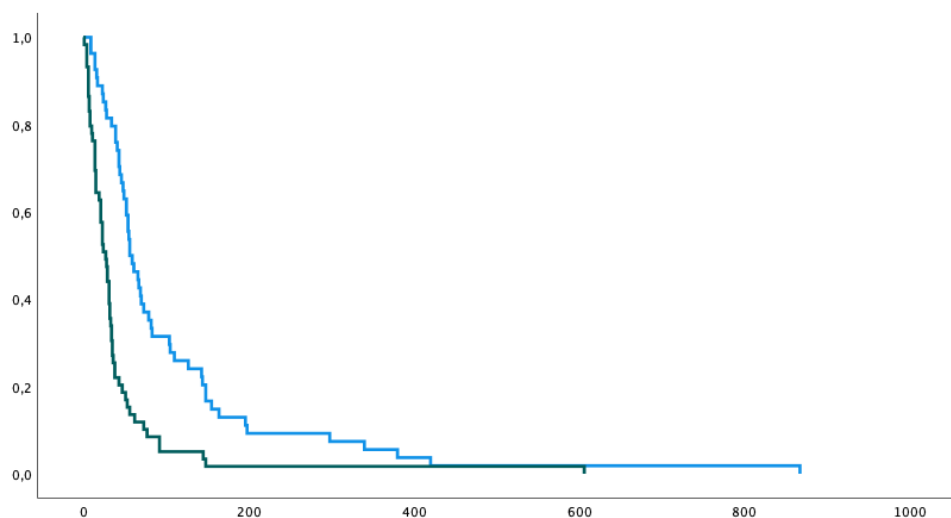


Figura 16. Supervivencia desde el último ciclo de tratamiento. En azul, pacientes valorados por la unidad de Cuidados Paliativos; en verde, los no valorados. En los pacientes valorados por el equipo de Cuidados Paliativos, la supervivencia tras el último ciclo fue de 56 días (IC 95%: 41,6–70,4) frente a 27 días en quienes no habían sido valorados (IC 95%: 19,4–34,5) (p Log-Rank < 0,001).

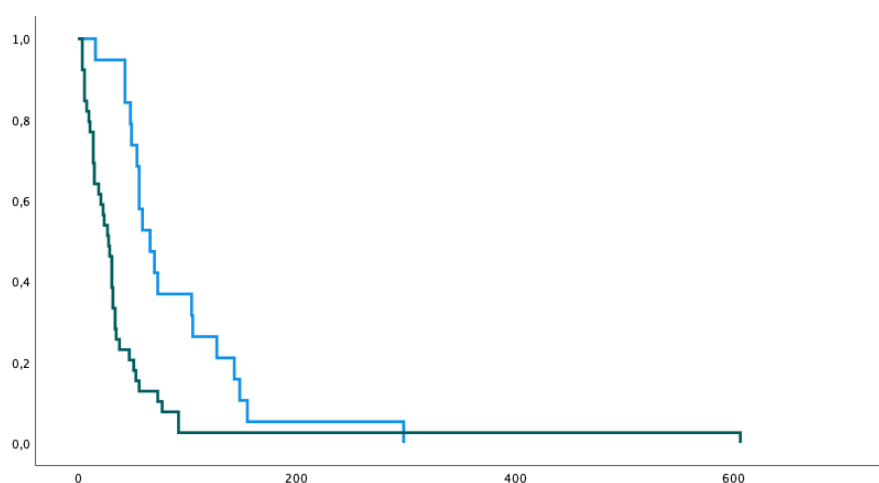


Figura 17. Supervivencia (en días) desde la administración del último ciclo en pacientes en primera línea de tratamiento (azul: valorados por Cuidados Paliativos; verde: no valorados). En total, 57 pacientes estaban recibiendo su primera línea, 19 de los cuales habían sido evaluados por la unidad de Cuidados Paliativos. En este grupo, la supervivencia fue de 66 días (IC 95%: 45,1–85,9) frente a 28 días (IC 95%: 21,0–35,0) en los pacientes en primera línea que no habían sido evaluados (p Log-Rank < 0,001; p Breslow < 0,001).

5.3.3 Tratamiento activo durante las tres últimas semanas de vida

Se utilizó regresión logística binaria para analizar la influencia de distintas variables predictoras en la administración de tratamiento activo durante las tres últimas semanas de vida. En los valorados por la unidad de paliativos, el OR de recibir tratamiento en las tres últimas semanas fue 0,20 (IC 95%: 0,07–0,57) ($p = 0,002$). En bajos expresores de PD-L1 la OR fue 0,58 (IC 95%: 0,23–1,50) ($p = 0,252$). En < 75 años la OR fue 2,83 (IC 95%: 1,03–7,72) ($p = 0,042$). Por sexo, la OR en hombres fue 0,45 (IC 95%: 0,15–1,34) ($p = 0,262$) (Tabla 12).

5.3.4 Análisis de subgrupos (Tabla 10)

Análisis por edad

En nuestro estudio se incluyeron 48 pacientes de >75 años: 25 fueron valorados por CUPAL y 23 no lo fueron. La supervivencia tras el UC fue de 66 días (IC 95%: 45,7–86,3) en los valorados frente a 42 días (IC 95%: 26,3–37,7) en los no valorados (p Log-Rank = 0,074; p Breslow = 0,012).

Se incluyeron 70 pacientes < 75 años: 31 valorados por CUPAL y 39 no valorados. La supervivencia tras el UC fue de 56 días (IC 95%: 48,4–63,6) en los valorados frente a 21 días (IC 95%: 11,5–30,5) en los no valorados (p Log-Rank $< 0,001$; p Breslow $< 0,001$).

Análisis por expresión de PD-L1

40 presentaron PD-L1 $> 50\%$, 16 de ellos valorados por CUPAL. En este grupo, la supervivencia tras el UC fue de 56 días (IC 95%: 52,1–59,9) frente a 15 días (IC 95%: 6,4–23,6) en los no valorados (p Log-Rank $< 0,001$ / p Breslow $< 0,001$). En 78 pacientes la expresión de PD-L1 fue $< 50\%$; dentro de este grupo, 40 fueron valorados y su supervivencia tras el UC fue de 56 días (IC 95%: 40,9–77,1) frente a 31 días (IC 95%: 25,2–36,8) en los no valorados (p Log-Rank = 0,003 / p Breslow $< 0,001$).

Análisis por la línea de tratamiento

57 estaban en primera línea, 19 de ellos valorados por CUPAL. En este grupo, la supervivencia fue de 66 días (IC 95%: 45,1–85,9) frente a 28 días (IC 95%: 21,0–35,0) en los no valorados (p Log-Rank < 0,001; p Breslow < 0,001).

29 estaban en segunda línea, 18 de ellos valorados. La supervivencia tras el UC fue de 67 días (IC 95%: 15,0–118,9) frente a 23 días (IC 95%: 0,0–46,7) en los no valorados (p Log-Rank = 0,002; p Breslow < 0,001).

Finalmente, 28 pacientes estaban en tercera línea o superiores, y 17 de ellos valorados. En este grupo, la supervivencia tras el UC fue de 52 días (IC 95%: 34,8–69,2) frente a 23 días (IC 95%: 17,1–28,8) en los no valorados (p Log-Rank = 0,119; p Breslow = 0,200).

Análisis por ECOG

En cuanto al estado funcional, 25 pacientes tenían ECOG 1, 7 de ellos valorados por paliativos. En este grupo, la supervivencia tras el UC fue de 43 días (IC 95%: 19,9–66,1) frente a 31 días (IC 95%: 22,9–39,1) en los no valorados (p Log-Rank = 0,333 / p Breslow = 0,204).

De los 60 pacientes con ECOG 2, 31 fueron valorados; su supervivencia tras el UC fue de 56 días (IC 95%: 42,9–69,1) frente a 23 días (IC 95%: 19,5–26,5) en los no valorados (p Log-Rank < 0,001 / p Breslow < 0,001) (Figura 18).

Finalmente, 28 pacientes tenían ECOG 3, 16 de ellos valorados. En este grupo, la supervivencia tras el UC fue de 61 días (IC 95%: 15,6–106,4) frente a 19 días (IC 95%: 0,0–54,6) en los no valorados (p Log-Rank = 0,002 / p Breslow = 0,004).

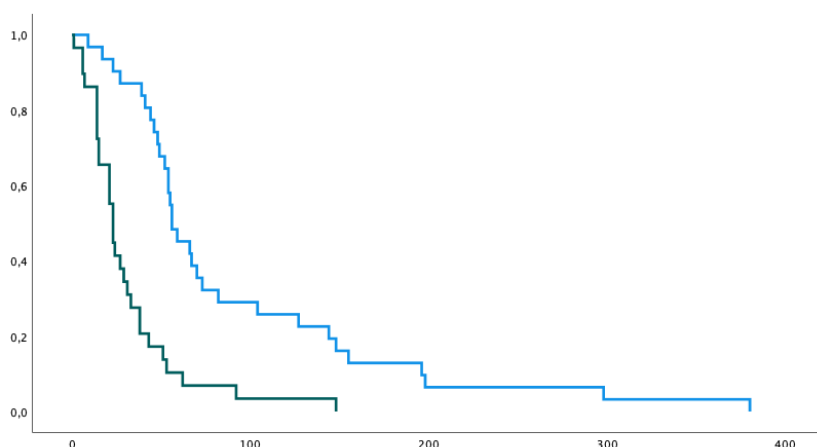


Figura 18. Supervivencia (en días) desde la administración del último ciclo en pacientes con ECOG 2 (azul: valorados por Cuidados Paliativos; verde: no valorados). De 60 pacientes con ECOG 2, 31 habían sido evaluados por la unidad de Cuidados Paliativos; su supervivencia tras el último ciclo fue de 56 días (IC 95%: 42,9–69,1) frente a 23 días (IC 95%: 19,5–26,5) en los no evaluados (p Log-Rank < 0,001; p Breslow < 0,001).

Tabla 10. Supervivencia (en días) desde la administración del último ciclo en la población del estudio y en diferentes subgrupos.

	Distancia entre el último ciclo y fallecimiento (días)			p
	Global	Reciben cuidados paliativos	No reciben cuidados paliativos	
Población en estudio	38 (30.6-45.4)	56 (41.6-70.4)	27 (19.4-34.5)	Log Rank < 0.001 Breslow <0.001
Edad				
- > 75 años	47 (33.9-60.1)	66 (45.7-86.3)	32 (26.3-37.7)	Log Rank 0.074 Breslow 0.012
- < 75 años	34 (24.9-43.1)	56 (48.4-63.6)	21 (11.5-30.5)	Log Rank <0.001 Breslow <0.001
Expresión de PD-L1				
- >50%	32 (21.1-42.8)	56 (52.1-59.9)	15 (6.4-23.6)	Log Rank <0.001 Breslow <0.001
- <50%	43 (29.0-57.0)	59 (40.9-77.1)	31 (25.2-36.8)	Log Rank 0.003 Breslow <0.001
Línea de tratamiento				
- 1ª línea	34 (22.8-45.2)	66 (46.1-85.9)	28 (21.0-35.0)	Log Rank <0.001 Breslow <0.001
- 2ª línea	41 (32.2-49.8)	67 (15.0-118.9)	23 (0.0-46.7)	Log Rank 0.002 Breslow <0.001
- 3ª línea o superior	36 (21.0-51.0)	52 (34.8-69.2)	23 (17.1-28.8)	Log Rank 0.119 Breslow 0.200
ECOG 0	34 (0-74)	69 (NR-NR)	34 (0-78.0)	Log Rank 0.182 Breslow 0.221
ECOG 1	34 (28.3-39.7)	43 (19.9-66.1)	31 (22.9-39.1)	Log Rank 0.333 Breslow 0.204
ECOG 2	43 (30.3-55.7)	56 (42.9-69.1)	23 (19.5-26.5)	Log Rank <0.001 Breslow <0.001
ECOG 3	36 (26.2-45.8)	61 (15.6-106.4)	19 (0.0-54.6)	Log Rank 0.002 Breslow 0.004

Tabla 11. Análisis multivariante mediante regresión de Cox para evaluar el impacto de diferentes variables en la distancia (en días) entre la administración del último ciclo de tratamiento y el fallecimiento.

Variable	HR	95% IC	P valor
Valoración por Cuidados Paliativos No vs Sí	3.23	2.01-5.12	<0.001
Expresión de PD-L1 >50% vs <50%	1.63	1.03-2.54	0.028
SG <6m vs >6m	1.22	0.72-2.03	0.449
Tratamiento IT+/-QT vs QT	0.86	0.52-1.43	0.550

Tabla 12. Análisis multivariante mediante regresión logística binaria que examina la asociación entre diferentes variables predictoras y la administración de tratamiento activo en las últimas tres semanas de vida.

Variable	HR	95% CI	P value
Valoración por Cuidados Paliativos No vs Sí	0.20	0.07-0.57	0.002
PD-L1 <50% vs >50	0.58	0.23-1.50	0.252
Edad <75 años vs > 75 años	2.83	1.03-7.72	0.042
Sexo Hombre vs mujer	0.45	0.15-1.34	0.262

5.3.5 Discusión

Este estudio retrospectivo intenta analizar la relación entre la evaluación por una unidad de CUPAL y una mejor calidad de vida en la fase final de los pacientes con CPNMm. Consideramos que existe una mejor calidad de vida en los pacientes que no reciben tratamiento durante los últimos 21 días de su enfermedad ya que esto implica, entre otros, un menor número de visitas al hospital de día y menos pruebas diagnósticas (analíticas, TC y RM, etc.).

Nuestro estudio analiza la importancia de integrar equipos multidisciplinares que incluyan a la unidad de CUPAL en el manejo de pacientes con CPNM avanzado y su influencia en la decisión de administrar tratamiento activo en las etapas finales de la enfermedad.

El tamaño muestral de pacientes con ECOG 0 fue insuficiente para extraer conclusiones significativas en este subgrupo. Esta limitación impide evaluar adecuadamente el impacto de los CUPAL en pacientes que, pese a presentar un estado funcional óptimo, podrían beneficiarse de su aplicación. Es posible que estos pacientes experimenten una evolución diferente en cuanto a calidad de vida, necesidades asistenciales y control sintomático, lo que subraya la necesidad de futuros estudios que incluyan un mayor número de casos en esta categoría.

El tamaño muestral de mujeres tampoco permite conclusiones sólidas sobre diferencias por sexo en la recepción y eficacia de la evaluación paliativa. La limitada representación femenina, aunque alineada con el predominio masculino del CPNM, puede haber sesgado los resultados hacia una perspectiva predominantemente masculina, dificultando su generalización. Investigaciones futuras deberían incluir más mujeres y evaluar diferencias por sexo en la recepción y aplicación de CUPAL.

Una de las fortalezas del estudio radica en la inclusión de pacientes residentes en la provincia de Salamanca, una de las zonas más despobladas de España y Europa. La inclusión de pacientes de ámbitos urbanos y rurales, con distancias al hospital de referencia >100 km en algunos casos aporta una visión amplia del impacto de los CUPAL en distintos contextos sociodemográficos y geográficos. Gracias al sistema sanitario español, gratuito y universal, junto con las políticas de equidad de Castilla y León, se garantizó el acceso igualitario a recursos y servicios de CUPAL para todos los pacientes, minimizando diferencias por disponibilidad asistencial o nivel socioeconómico. Así, las diferencias observadas se atribuirían más a factores propios de la enfermedad u otras características (demográficas, geográficas, socioeconómicas previas), no analizadas en este estudio.

Sin embargo, esta característica también introduce limitaciones. En primer lugar, la población estudiada presenta particularidades epidemiológicas (zona fronteriza con

Portugal y peculiaridades geográficas) que pueden no ser representativas de poblaciones de CPNM incluidas en estudios internacionales ampliamente validados (Canadá, Australia, EE.UU, Eslovenia). Diferencias geográficas y culturales pueden influir en los patrones de enfermedad, el acceso sanitario y las respuestas a CUPAL, limitando la generalización a otras regiones.

En segundo lugar, se trata de un estudio retrospectivo, lo que introduce potencial sesgo de selección. Los datos analizados dependen de la calidad y completitud de las historias clínicas, pudiendo haberse omitido información relevante.

Por último, aunque el tamaño muestral (118 pacientes) es relativamente pequeño, cabe señalar que estudios previos en CUPAL, tanto prospectivos como retrospectivos, con 100–250 pacientes, han demostrado ser muy útiles para extraer conclusiones relevantes y aplicables a la práctica clínica. Estos trabajos, junto al desarrollo de hipótesis, han impulsado estudios multicéntricos de mayor tamaño, contribuyendo de manera significativa al conocimiento en CUPAL y oncología pese a no contar con muestras masivas.

En nuestro caso, pese a las limitaciones de tamaño, creemos que el diseño riguroso, la homogeneidad en el acceso a recursos sanitarios y la inclusión de una población diversa en términos de ubicación (rural y urbana) refuerzan la validez de los hallazgos. El contexto epidemiológico de pacientes de una zona fronteriza del noroeste de España aporta información relevante que puede contribuir a entender el impacto de los paliativos en poblaciones similares. Por tanto, como en estudios previos con tamaños comparables, los resultados de este trabajo pueden ser igualmente útiles para mejorar la práctica clínica diaria y orientar futuras investigaciones en CUPAL.

La llegada de la IO ha revolucionado el tratamiento del CPNM metastásico en la última década (109). Esto ha permitido que la SG pase de 13 meses a más de 20 meses, y que la supervivencia a largo plazo alcance el 20–30% (110). No obstante, estos avances no deben hacernos olvidar que, en la mayoría de los casos el CPNM sigue siendo incurable y que muchos pacientes fallecerán por complicaciones derivadas de la progresión tumoral.

En los últimos años, autores como Nguyen et al. (111), Étienne Beaudet et al. (78) y, más recientemente, Golob et al. (112) han estudiado el uso de tratamiento oncológico activo en la fase final de la enfermedad. Todos describen un aumento anual del porcentaje de pacientes tratados en fases terminales. Nguyen et al. mostraron que las intervenciones dirigidas a mejorar la calidad de vida pueden reducir el uso de QT en los últimos 30 días, si bien observaron un aumento en el uso de IO. En su estudio, antes de la intervención mediante equipos multidisciplinares con especialistas en paliativos, el 27% de los pacientes recibió tratamiento en los últimos 30 días (similar a nuestro porcentaje del 26,3% en las últimas 3 semanas). Tras la intervención, redujeron al 25% los tratados en el último mes y la mortalidad atribuida a QT del 8% al 2%. Los autores subrayan el auge de la IO y la dificultad para decidir tratar o no a pacientes con riesgo de fallecer en los 30 días siguientes.

En nuestro estudio, el 30,4% del grupo con CUPAL recibió QT-IO o IO en las últimas tres semanas, frente al 62,9% del grupo sin paliativos. En el grupo con paliativos, el 25% recibió IO sola en las últimas tres semanas, frente al 40,3% en el grupo sin paliativos. Algunos autores, como Glisch et al., han señalado el creciente uso de IO en pacientes con ECOG desfavorable (113), probablemente sin evaluación por equipos con médicos paliativistas. Puede existir la percepción —quizá errónea— de que la IO es menos agresiva que la QT convencional, pese a la complejidad de los eventos adversos inmunorrelacionados, de naturaleza frecuentemente impredecible y en ocasiones grave o fatal (114).

También es posible que a los oncólogos les cueste retirar tratamientos activos, especialmente IO, aun cuando el beneficio sea mínimo (115). Glisch et al. enfatizan que la IO en el último mes de vida incrementa el riesgo de fallecer en el hospital. En nuestro estudio, el 74,2% de los pacientes sin CUPAL falleció en el hospital (Servicio de Oncología Médica). En el grupo con paliativos, sólo el 3,6% falleció durante el ingreso.

El estudio de Étienne Beaudet (2022) (78), con 90 pacientes con CPNMm, encontró que el 22% recibió tratamiento en los últimos 30 días. Resalta los peores resultados en quienes reciben QT al final de la vida: menor SG (4 vs. 9 m), más fallecimientos hospitalarios y menos oportunidades de opciones compasivas como la sedación paliativa.

En nuestro estudio, la SG > 6 meses se observó en el 75% de los valorados por paliativos y en el 46,8% de los no valorados. El trabajo de Golob et al. (112), con 1.736 pacientes oncológicos, halló que el 14,4% recibió tratamiento en las dos últimas semanas y destacó el aumento del uso de nuevas terapias (IO y dirigidas) en fases terminales, especialmente en pacientes jóvenes y no evaluados por paliativos.

Los autores sugieren que los oncólogos pueden percibir que los más jóvenes toleran mejores tratamientos agresivos, aumentando así la probabilidad de administrarlos en fases poco útiles. En la auditoría de Nguyen et al. (111), 27% de 440 pacientes recibió tratamiento en los últimos 30 días.

En nuestra cohorte (118 pacientes), 31 (26,3%) recibieron tratamiento activo en las últimas 3 semanas. Entre quienes recibieron evaluación multidisciplinar con CUPAL, 6 (10,7%) fueron tratados en las últimas tres semanas vs 25 (40,3%) en los no evaluados. En el análisis multivariante, la evaluación por paliativos se asoció a OR = 0,20 para recibir tratamiento activo en las últimas tres semanas, con significación estadística. Esto, en línea con otros estudios, indica que la evaluación temprana por equipos multidisciplinarios con paliativistas reduce el uso de terapias agresivas en las últimas semanas, lo que mejora la calidad de vida de forma directa e indirecta (78).

La supervivencia tras el último tratamiento fue de 38 días. En los evaluados por paliativos fue de 56 días vs 27 días en los no evaluados; diferencias estadísticamente significativas. En el modelo de Cox, el HR fue 3,23 en no evaluados por paliativos. En cuanto al sexo, las mujeres representaron el 25,8% de los no evaluados y el 10,7% de los evaluados; aunque sin significación estadística, conviene recordar que, en general, las mujeres con CPNMm se diagnostican a edades más tempranas y presentan menos hábitos tóxicos (tabaco/alcohol) (116).

Esto puede llevar a una mayor agresividad terapéutica (uso de IO sola o QT-IO en fases finales) por mayores expectativas de respuesta. En nuestra serie, en < 75 años la supervivencia tras el UC fue de 56 días en evaluados vs 21 días en no evaluados, con diferencias significativas, reforzando que la edad debe considerarse al decidir tratamientos en fases avanzadas.

Entre los pacientes con paliativos, 38 (67,9%) fallecieron en la Unidad de CUPAL y 15 (26,8%) en su domicilio. En cambio, en los no evaluados, el 82,3% de las muertes ocurrió en el ámbito hospitalario: 46 (74,2%) en Oncología Médica y 5 (8,1%) en UCI. Fallecer en Oncología o en la UCI implicó más terapias al final de la vida (antibióticos iv, corticoides, tratamiento activo), más procedimientos (venopunciones, sondajes) y más pruebas de imagen que en la Unidad de CUPAL o en el domicilio.

Además, los tratamientos oncológicos activos conllevan complicaciones, incluido mayor riesgo de infecciones y, desde la llegada de la IO, IRAEs (hepatitis, nefritis, miocarditis) (110,117), a veces fatales e impredecibles. Esto hace pensar que es inevitable que un porcentaje de pacientes fallezca durante la administración de tratamiento activo. Por otro lado, síndromes neoplásicos (hipercalcemia tumoral, microangiopatía trombótica) y la afectación cerebral pueden causar eventos agudos fatales en pacientes en tratamiento (118).

Lo anterior se relaciona con que, entre los no evaluados por paliativos, el 61,3% fallecía durante la 1ª línea de tratamiento, mientras que entre los evaluados este porcentaje fue significativamente menor (33,9%). Cabe destacar que, en los no evaluados, el último tratamiento fue IO (pembrolizumab) sola o con QT en el 58,1%, frente al 26,8% en los evaluados, con diferencias significativas.

El estado funcional (ECOG) es un biomarcador clave para estimar la supervivencia en CPNM (119). En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas en ECOG 1 según evaluación por paliativos. En ECOG 2, la supervivencia fue de 56 días en evaluados vs 23 días en no evaluados; en ECOG 3, 61 vs 19 días, respectivamente —ambas con significación—, reforzando que los CUPAL tienen impacto medible en supervivencia, especialmente en peor estado funcional.

Determinar el momento óptimo de derivación a Cuidados Paliativos en CPNM es complejo. El trabajo de Jennifer S. Temel et al. demuestra que una transición gradual, integrando paliativos a lo largo del curso de la enfermedad, puede ser altamente beneficiosa (120). El impacto sobre la calidad de vida —reduciendo visitas, tratamientos IV, analíticas e imágenes— puede ser significativo y humanizador para los pacientes terminales y sus familias. En la era actual, centrada en nuevos avances que sin duda

mejorarán la esperanza de vida, no debemos olvidar a los pacientes frágiles. Los CUPAL, sus modelos de implementación y los biomarcadores predictivos son áreas con gran potencial de desarrollo futuro.

6. DISCUSIÓN FINAL

El presente compendio de estudios ofrece una visión amplia de las estrategias terapéuticas y pronósticas en el CPNMm, abordando tres ejes complementarios: el valor pronóstico de biomarcadores tisulares como TTF-1, la eficacia del tratamiento secuencial con doblete de platinos tras la IO, y la importancia de una adecuada integración de los CUPAL en la trayectoria de la enfermedad.

A pesar de la revolución terapéutica que supuso la introducción de la IO en el CPNMm, lo que permitió alcanzar supervivencias antes impensables en este contexto, el reto continúa siendo mayúsculo. Hoy en día, sólo entre un 10 y un 15% de los pacientes tratados con IO permanecen vivos a los cinco años sin evidencia de enfermedad, lo que refleja tanto el progreso alcanzado como las limitaciones aún existentes (121). En este escenario, pueden identificarse tres grandes desafíos que orientan la investigación actual.

El primero es la caracterización molecular. El empleo creciente de técnicas de NGS ha permitido identificar mutaciones accionables —fundamentalmente en el subtipo adenocarcinoma— que han transformado el abordaje terapéutico. Más allá de las clásicas alteraciones en *EGFR*, *ALK* o *ROS1*, se han incorporado otras como *BRAF* y *RET*, que confieren sensibilidad a tratamientos dirigidos y mejoran el pronóstico de un subgrupo nada desdeñable de pacientes (122). Sin embargo, esta caracterización, junto con las técnicas de IHQ y el análisis del microambiente tumoral, aún no ha permitido definir fenotipos precisos que orienten la elección óptima entre el mejor régimen de QT y la combinación con IO en la mayoría de los casos. En este contexto, biomarcadores como TTF-1 podrían contribuir a un manejo más individualizado del CPNMm.

El segundo desafío radica en la eficacia de la QT, especialmente de los dobletes de platino, en aquellos pacientes con buen estado general que progresan tras una primera línea de IO. Las diferencias genéticas y epigenéticas entre pacientes con progresión temprana y tardía podrían ayudar a identificar nuevas estrategias orientadas a la modulación del microambiente tumoral, con el objetivo de prolongar la supervivencia en segunda línea (123). La evidencia actual sugiere que la IO puede inducir una remodelación inmunológica del entorno tumoral que favorece una mayor eficacia de los

dobletes de platinos en segunda línea, alcanzando resultados superiores a los observados en las cohortes históricas, cuando el platino en combinación constituía el estándar de primera línea.

El tercer gran reto es de naturaleza humana y asistencial. Los avances de la biología molecular y las terapias dirigidas, aunque incuestionables, pueden haber contribuido inadvertidamente a distanciar a la oncología médica del eje central de su labor: el paciente y su familia (112,124). El oncólogo se enfrenta no solo a la responsabilidad de liderar la coordinación multidisciplinar, sino también a la compleja tarea de reconocer cuándo un tratamiento ha dejado de aportar beneficio. Esta decisión, especialmente difícil en pacientes jóvenes o con alta carga emocional, requiere sensibilidad, experiencia y acompañamiento. La integración precoz de los equipos de cuidados paliativos permite afrontar este proceso de forma más humana, mejorando la calidad de vida en la fase final y favoreciendo un mejor manejo del duelo, aspectos esenciales en una oncología verdaderamente humanizadora.

En primer lugar, el trabajo sobre la negatividad de TTF-1 aporta evidencia de que este marcador, más allá de su papel diagnóstico, posee un claro valor pronóstico en el adenocarcinoma metastásico tratado con QT-IO. La asociación entre TTF-1 negativo y peor SG y SLP refleja que la biología tumoral subyacente condiciona de forma decisiva la evolución clínica, incluso en la era de la IO (125). La negatividad de TTF-1, presente en aproximadamente el 20% de los adenocarcinomas de pulmón, invita a profundizar en los mecanismos moleculares vinculados al por qué de esta pérdida de expresión, entre los que destacan fenómenos de desdiferenciación celular y transición EMT, los cuales están asociados a una mayor agresividad biológica, resistencia terapéutica y capacidad de diseminación metastásica. La ausencia de TTF-1 no sólo refleja un fenotipo histológico más indiferenciado, sino que también puede correlacionarse con un microambiente tumoral menos inmunogénico, lo que explicaría la menor eficacia de la IO en este subgrupo.

Los pacientes con adenocarcinomas de pulmón que presentan doble negatividad para PD-L1 y TTF-1 muestran peor respuesta a los inhibidores de PD-1/PD-L1. Esto puede ser debido a una mayor frecuencia de mutaciones silenciadoras en el gen *KEAP1*, lo que provoca la activación constitutiva de Nrf2 (factor nuclear eritroide tipo 2)(126). Esta vía

desencadena una alteración del metabolismo tumoral a través de la expresión de genes que contribuyen a generar un microambiente tumoral inmunosuprimido, caracterizado por una baja densidad intratumoral de linfocitos T CD8 y baja expresión de PD-L1 (125). En este contexto, la combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 y PD-1/PD-L1 ha mostrado capacidad para revertir parcialmente este entorno inmunosupresor, favoreciendo una mayor infiltración de linfocitos y mejorando la eficacia incluso en pacientes con PD-L1 negativo (127).

Dentro del ámbito terapéutico, diversos estudios han señalado que los pacientes con adenocarcinoma pulmonar TTF-1 negativo presentan una menor eficacia a la IO basada en inhibidores de PD-1/PD-L1 en combinación con esquemas de QT clásicos basados en platino y pemetrexed. Cardnell et al sugirieron, en el año 2015, era pre-IO, que la sobreexpresión de timidilato sintasa en los tumores TTF-1 negativos limita la acción antifolato del pemetrexed, reduciendo su eficacia(128). Por tanto, existe la hipótesis de que regímenes alternativos, como los basados en taxanos, podrían ofrecer un beneficio comparable o superior.

Por lo tanto, la caracterización molecular de los tumores TTF-1 negativos resulta de gran interés, ya que estos presentan con mayor frecuencia co-mutaciones en genes como *KRAS*, *STK11* o *TP53*, todas ellas de reconocido mal pronóstico. Profundizar en dichas interacciones permitiría identificar dianas terapéuticas específicas o combinaciones racionales de tratamiento que contrarresten la biología desfavorable asociada a la pérdida de TTF-1 (89).

Asimismo, la integración de este factor como biomarcador tisular con herramientas emergentes como la BL y el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA) abre nuevas posibilidades para la estratificación dinámica del riesgo. Estas técnicas no invasivas permiten monitorizar la evolución clonal del tumor en tiempo real, detectar mecanismos de resistencia adquirida y ajustar precozmente las estrategias terapéuticas. La combinación de información histológica (como la expresión de TTF-1) con marcadores moleculares dinámicos obtenidos mediante ctDNA podría dar lugar a algoritmos pronósticos más específicos y personalizados, mejorando tanto la selección inicial de terapias como la adaptación de éstas a lo largo de la enfermedad.

En definitiva, la negatividad de TTF-1 no debería considerarse únicamente un marcador pronóstico estático, sino un punto de partida para investigaciones traslacionales que integren biología tumoral, tecnologías diagnósticas avanzadas y nuevas aproximaciones terapéuticas que ayuden a mejorar el pronóstico en este subgrupo de pacientes.

En segundo lugar, el estudio sobre la QT tras progresión a IO en pacientes con alta expresión de PD-L1 confirma que, incluso en un escenario donde la IO constituye el estándar, la QT basada en platino mantiene una actividad clínica relevante, comparable a la descrita en cohortes históricas. En este contexto, los pacientes con expresión elevada de PD-L1 pueden beneficiarse de la administración de QT basada en platino tras progresión a IO, alcanzando tasas de respuesta y supervivencias superiores a las descritas previamente. Estos resultados sugieren un posible efecto sensibilizador de la IO sobre la QT, abriendo una vía de investigación con marcado potencial traslacional.

Este fenómeno podría explicarse porque la exposición previa a IO modifica de manera profunda el microambiente tumoral: se ha descrito un aumento de la infiltración linfocitaria, una mayor liberación de citocinas proinflamatorias y una remodelación del estroma que favorecerían la vulnerabilidad del tumor frente a agentes citotóxicos. Además, la presión selectiva ejercida por la IO podría reducir la heterogeneidad clonal, dejando poblaciones tumorales más homogéneas y potencialmente más sensibles a la QT.

En esta línea, la reciente revisión sistemática de Oresti et al. ha puesto de relieve que la QT basada en platinos puede revertir, al menos parcialmente, la resistencia adquirida a los inhibidores de PD-1/PD-L1, mediante la inducción de muerte inmunogénica y el aumento de la liberación de neoantígenos (129). Estos procesos estimulan la respuesta inmune adaptativa y pueden reactivar linfocitos previamente agotados, lo que explicaría la eficacia mantenida del doblete de platinos tras progresión a IO.

A pesar de los avances, persiste una notable incertidumbre sobre la forma óptima de administración y secuenciación de los tratamientos inmunoterápicos y citotóxicos. Algunos autores han sugerido que espaciar la administración de la quimioterapia y la inmunoterapia entre 48 y 72 horas podría potenciar la respuesta inmunológica, al permitir que el daño citotóxico inicial genere un entorno proinflamatorio más favorable para la activación de células T (130). Asimismo, estudios recientes han introducido el concepto

de cronobiología de la IO, observando que su administración a primera hora de la mañana se asocia con mayor eficacia clínica y supervivencia, probablemente debido a los ritmos circadianos de la inmunidad y a la sincronización de las respuestas linfocitarias (131).

Desde un punto de vista clínico, el efecto sensibilizador y tiempo-dependiente cobra especial relevancia en pacientes que han progresado a IO en monoterapia y que, clásicamente, tendrían un pronóstico desfavorable. La observación de respuestas superiores a las descritas en cohortes históricas de segunda línea sugiere que la secuenciación IO–QT no solo amplía las opciones terapéuticas disponibles, sino que podría redefinir la eficacia de fármacos citotóxicos tradicionales, especialmente en escenarios de resistencia adquirida.

En esta línea, el estudio multicéntrico internacional de Auclin et al. evaluó los resultados de más de un centenar de pacientes tratados en segunda línea tras progresar a QT-IO o IO de primera línea. Los autores observaron una supervivencia global mediana de 8,1 meses y una SLP de 2,9 meses, con tasas de control de enfermedad del 42%. Los mejores resultados se alcanzaron con el re-tratamiento con platinos (SG 17,6 meses; SLP 5,8 meses) (132). En nuestra muestra la supervivencia de pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento con platino-pemetrexed fue de 25 meses, aunque todos ellos habían recibido IO sola en primera línea.

Estos hallazgos refuerzan la idea de que, incluso tras progresión a QT-IO, la reintroducción del doblete de platinos puede ofrecer un beneficio clínico significativo en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos que presentaron una respuesta inicial duradera a la IO.

Además, diversas investigaciones sugieren que la expresión elevada de PD-L1 sigue siendo un marcador pronóstico favorable incluso tras la progresión, lo que podría indicar que algunos tumores mantienen una inmunogenicidad residual aprovechable mediante estrategias de reexposición o combinación con nuevos fármacos.

En conjunto, estos resultados refuerzan la hipótesis de que la eficacia del tratamiento secuencial IO-QT depende no solo del agente empleado, sino también del historial inmunológico del tumor y del patrón de resistencia adquirido, ámbitos en los que la

investigación traslacional puede aportar claves determinantes para optimizar las secuencias terapéuticas.

Por último, el estudio sobre CUPAL y tratamiento activo al final de la vida pone de manifiesto el impacto positivo de la evaluación precoz por equipos especializados. Haber recibido atención paliativa se asocia con una menor probabilidad de recibir tratamientos fútiles en las últimas semanas de vida y con un mayor intervalo de tiempo sin administración de quimioterapia hasta el fallecimiento (133). Este hallazgo subraya la necesidad de integrar los CUPAL no como un recurso limitado a fases terminales, sino como una intervención transversal y continua dentro del abordaje integral del CPNMm.

La atención precoz por equipos de CUPAL permite anticiparse a las necesidades del paciente, priorizando el control de síntomas y el acompañamiento frente a la prolongación innecesaria de tratamientos de dudoso beneficio. De esta forma, se garantiza que los últimos días de vida no estén condicionados por hospitalizaciones reiteradas, visitas urgentes, venopunciones ni procedimientos invasivos que, lejos de mejorar el pronóstico, aumentan el malestar y generan una vivencia más medicalizada del final de la vida.

La integración temprana de los CUPAL facilita una atención más centrada en la persona, en la que los objetivos terapéuticos se alinean con las preferencias y valores del paciente y su familia. Esto incluye el acceso a un entorno de cuidado más humano, ya sea en el domicilio o en unidades especializadas, donde se procura preservar la dignidad y la autonomía en las decisiones (134). Además, la intervención de equipos multidisciplinares (médicos, enfermería, psicología, trabajo social) favorece una respuesta integral que abarca no solo el plano físico, sino también el emocional, social y espiritual, dimensiones fundamentales en la fase final de la enfermedad.

En conjunto, los resultados respaldan la necesidad de normalizar la derivación temprana a CUPAL en pacientes con CPNMm, entendiendo que esta práctica no implica renunciar al tratamiento activo, sino más bien optimizar el equilibrio entre eficacia terapéutica y calidad de vida. La evidencia aportada refuerza que la atención paliativa precoz constituye un pilar esencial para una oncología verdaderamente centrada en el paciente.

Los hallazgos aquí presentados ponen de relieve la importancia de personalizar las decisiones clínicas no solo en función de biomarcadores tumorales y líneas de tratamiento, sino también del estado funcional y del contexto asistencial del paciente, elementos que resultan igualmente determinantes para el pronóstico y la calidad de vida.

En los últimos años, ha cobrado fuerza un modelo de atención escalonada, flexible y personalizada, que permite adaptar la intensidad del seguimiento paliativo a las necesidades reales de cada paciente. Este enfoque, más dinámico y menos rígido que el modelo clásico de derivación temprana universal, ha demostrado que es posible mantener la calidad de vida y optimizar los recursos disponibles, sin aumentar la carga asistencial (120). La clave radica en la coordinación estructurada entre oncólogos y CUPAL, en la comunicación fluida y en la detección precoz de señales de sufrimiento físico o emocional que requieran una intervención más intensiva.

El impacto de esta integración temprana es doble. Desde el punto de vista clínico, se traduce en un menor uso de tratamientos fútiles en las últimas semanas de vida, una reducción de hospitalizaciones no planificadas y un mayor control de síntomas (111). Desde el punto de vista humano, permite que las decisiones terapéuticas se alineen con las prioridades del paciente, ofreciendo una atención más digna y menos medicalizada.

En contraste, la práctica actual muestra todavía una tendencia creciente hacia la administración de tratamientos activos en etapas muy avanzadas, incluyendo la iniciación de IO en las últimas semanas de vida (112,135). Estas intervenciones, a menudo motivadas por el deseo de no “abandonar” el tratamiento, conllevan un riesgo significativo de toxicidad, escaso beneficio clínico y pérdida de oportunidades para un final de vida sereno y planificado. Este patrón de sobretratamiento refleja la dificultad emocional y estructural de reconocer la transición hacia una fase paliativa.

En este sentido, los modelos asistenciales integrados no suponen una renuncia al tratamiento activo, sino una redefinición del concepto de éxito terapéutico, en la que prolongar la supervivencia y preservar la calidad de vida se convierten en objetivos inseparables. La oncología del siglo XXI debe ser capaz de conjugar innovación biológica con compasión clínica, de ofrecer tratamientos eficaces sin perder de vista el bienestar y la dignidad del paciente. Integrar los CUPAL desde fases tempranas no sólo humaniza la

atención, sino que constituye un verdadero indicador de excelencia asistencial, reflejando la madurez de un sistema sanitario que entiende que curar y cuidar son, en realidad, parte del mismo acto médico.

De cara al futuro, estos resultados invitan a profundizar en el valor pronóstico de TTF-1 en estudios multicéntricos de mayor tamaño, que permitan validar de forma definitiva su utilidad como herramienta de estratificación y, potencialmente, como marcador que guíe la selección terapéutica. Asimismo, explorar los mecanismos de sensibilización de la QT tras IO representa un campo de investigación con un marcado potencial traslacional, ya que podría abrir la puerta a estrategias de secuenciación más racionales y a la optimización de combinaciones terapéuticas en escenarios donde las opciones son aún limitadas.

Por otra parte, la consolidación de modelos asistenciales integrados, en los que oncología y CUPAL trabajen de forma conjunta desde fases tempranas de la enfermedad, constituye un reto organizativo y cultural, pero también una de las intervenciones con mayor capacidad de transformar la práctica clínica real. La implementación de estos modelos requiere no solo de evidencia científica, sino también de voluntad institucional, formación específica de los profesionales y un cambio en la percepción de los CUPAL por parte tanto del sistema sanitario como de los propios pacientes y familias.

En definitiva, los datos obtenidos en esta tesis refuerzan la necesidad de un abordaje verdaderamente multidimensional del CPNMm, que combine la precisión molecular con la humanización asistencial, y que permita avanzar hacia una oncología de mayor impacto clínico, social y humano.

7. CONCLUSIONES

El análisis de los tres estudios publicados que componen esta tesis doctoral ha permitido formular las siguientes conclusiones:

1. La negatividad del marcador TTF-1 se asocia con una peor supervivencia global y libre de progresión en pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado y expresión de PD-L1 menor o igual a 50% tratados en primera línea con quimio-inmunoterapia.
2. Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran unos datos superiores en términos de supervivencia y respuesta en segunda línea de tratamiento tras progresión a inmunoterapia respecto a los ya previamente conocidos que evaluaron la quimioterapia con platinos en cáncer de pulmón no microcítico avanzado en primera línea.
3. En nuestro estudio, la evaluación de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado por equipos multidisciplinares de cuidados paliativos en todo su proceso clínico tiene un impacto significativo en la decisión de no administrar tratamientos activos durante las tres últimas semanas de vida de los pacientes. Los pacientes menores de 75 años presentan un mayor riesgo de recibir tratamiento activo durante este periodo que pueden disminuir la calidad de vida y aumentar el sufrimiento de los pacientes al final de la vida.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Langård S. Gregorius Agricola memorial lecture: Lung cancer—A work-related disease for 500 years, as predicted by Agricola. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. julio de 2015;31:214-8.
2. Greenberg M, Selikoff IJ. Lung cancer in the Schneeberg mines: a reappraisal of the data reported by Harting and Hesse in 1879. *Ann Occup Hyg*. febrero de 1993;37(1):5-14.
3. Pearl R. TOBACCO SMOKING AND LONGEVITY. *Science*. 4 de marzo de 1938;87(2253):216-7.
4. Wynder EL. The epidemiology of cancer of the bronchus: facts and suppositions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. marzo de 1967;76(1):228-37.
5. Florez N, Kiel L, Riano I, Patel S, DeCarli K, Dhawan N, et al. Lung Cancer in Women: The Past, Present, and Future. *Clin Lung Cancer*. enero de 2024;25(1):1-8.
6. Levi F, Bosetti C, Fernandez E, Hill C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in lung cancer among young European women: The rising epidemic in France and Spain. *International Journal of Cancer*. 2007;121(2):462-5.
7. Doll R, Hill AB. MORTALITY IN RELATION TO SMOKING: TEN YEARS' OBSERVATIONS OF BRITISH DOCTORS. *Br Med J*. 30 de mayo de 1964;1(5395):1399-410.
8. Health NC for CDP and HP (US) O on S and. Producing the Surgeon General's Report From 1964–2014: Process and Purpose. En: *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General* [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [citado 8 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK294311/>
9. Golbey RB. Medical management of advanced lung cancer. *Med Clin North Am*. mayo de 1961;45:627-41.
10. Rossof AH, Bearden JD, Coltman CA. Phase II evaluation of cis-diamminedichloroplatinum(II) in lung cancer. *Cancer Treat Rep*. noviembre de 1976;60(11):1679-80.
11. Depierre A, Chastang C, Quoix E, Lebeau B, Blanchon F, Paillot N, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncol*. enero de 1994;5(1):37-42.

12. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, Pujol JL, Alberola V, Monnier A, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol.* febrero de 1994;12(2):360-7.
13. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* noviembre de 1989;7(11):1602-13.
14. Bonomi P, Kim K, Kusler J, Johnson D. Cisplatin/etoposide vs paclitaxel/cisplatin/G-CSF vs paclitaxel/cisplatin in non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park).* abril de 1997;11(4 Suppl 3):9-10.
15. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* junio de 1998;16(6):2133-41.
16. Crinò L, Scagliotti GV, Ricci S, De Marinis F, Rinaldi M, Gridelli C, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol.* noviembre de 1999;17(11):3522-30.
17. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer.* 15 de noviembre de 2001;92(10):2639-47.
18. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. 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.* 20 de julio de 2008;26(21):3543-51.
19. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. 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. *The Lancet.* 24 de octubre de 2009;374(9699):1432-40.
20. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance

pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2013;31(23):2895-902.

21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2016;375(19):1823-33.

22. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, Angelis FD, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 31 de mayo de 2018;378(22):2078-92.

23. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 22 de noviembre de 2018;379(21):2040-51.

24. Evans WK. Combination chemotherapy confers modest survival advantage in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *Semin Oncol.* diciembre de 1988;15(6 Suppl 7):42-5.

25. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F, Waterhouse D, Rowland K, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol.* julio de 2005;16(7):1069-75.

26. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* enero de 1999;17(1):12-8.

27. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. 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.* 1 de julio de 2001;19(13):3210-8.

28. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. 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.* 15 de agosto de 2003;21(16):3016-24.

29. Negoro S, Masuda N, Takada Y, Sugiura T, Kudoh S, Katakami N, et al. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 10 de febrero de 2003;88(3):335-41.

30. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 15 de enero de 2004;22(2):254-61.
31. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
32. INE [Internet]. [citado 8 de mayo de 2025]. Nota de Prensa: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2023. Datos provisionales. Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/Prensa/pEDCM2023.htm>
33. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;83:1-1438.
34. Blot, W.J. and Fraumeni Jr., J.F. (1996) Cancers of the Lung and Pleura. In Schottenfeld, D. and Fraumeni Jr., J.F., Eds., *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd Edition, Oxford University Press, New York, 637-665. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=1657306>
35. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung Cancer-Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 26 de febrero de 2025;26(5):2049.
36. Lorenzo-González M, Torres-Durán M, Barbosa-Lorenzo R, Provencio-Pulla M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure: a major cause of lung cancer. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2 de septiembre de 2019;13(9):839-50.
37. Martin-Gisbert L, Candal-Pedreira C, García-Talavera San Miguel M, Pérez-Ríos M, Barros-Dios J, Varela-Lema L, et al. Radon exposure and its influencing factors across 3,140 workplaces in Spain. *Environ Res*. 15 de diciembre de 2023;239(Pt 2):117305.
38. Savastano L, Bonacci S, Saracino V, Longo M. [The association of lung cancer with asbestos and tobacco smoking]. *Clin Ter*. 2004;155(2-3):69-74.
39. Ito H, McKay JD, Hosono S, Hida T, Yatabe Y, Mitsudomi T, et al. Association between a genome-wide association study-identified locus and the risk of lung cancer in Japanese population. *J Thorac Oncol*. mayo de 2012;7(5):790-8.

40. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *J Thorac Oncol.* abril de 2014;9(4):456-63.
41. Siddique F, Shehata M, Ghazal M, Contractor S, El-Baz A. Lung Cancer Subtyping: A Short Review. *Cancers (Basel).* 25 de julio de 2024;16(15):2643.
42. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 14 de enero de 2021;7(1):3.
43. Succony L, Rassl DM, Barker AP, McCaughan FM, Rintoul RC. Adenocarcinoma spectrum lesions of the lung: Detection, pathology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* septiembre de 2021;99:102237.
44. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TITF1) gene regulation in the lung. *Clin Sci (Lond).* enero de 2009;116(1):27-35.
45. Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development.* diciembre de 1991;113(4):1093-104.
46. Désage AL, Picot T, Forest F. Towards a clinically applicable histomolecular classification of lung adenocarcinomas? *Transl Lung Cancer Res.* 31 de mayo de 2023;12(5):953-6.
47. Conti L, Gatt S. Squamous-Cell Carcinoma of the Lung. *N Engl J Med.* 13 de septiembre de 2018;379(11):e17.
48. Barrionuevo Cornejo C, Dueñas Hancoco D. Clasificación actual del carcinoma de pulmón. Consideraciones histológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas. *Horizonte Médico (Lima).* octubre de 2019;19(4):74-83.
49. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 10 de octubre de 2024;391(14):1313-27.
50. Fernandez-Cuesta L, Sexton-Oates A, Bayat L, Foll M, Lau SCM, Leal T. Spotlight on Small-Cell Lung Cancer and Other Lung Neuroendocrine Neoplasms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* mayo de 2023;43:e390794.
51. Pop-Bica C, Ciocan CA, Braicu C, Haranguş A, Simon M, Nutu A, et al. Next-Generation Sequencing in Lung Cancer Patients: A Comparative Approach in NSCLC and SCLC Mutational Landscapes. *J Pers Med.* 13 de marzo de 2022;12(3):453.
52. Olivares-Hernández A, Posado-Domínguez L, Martín-Galache M, Redondo-González JC, Roldán-Ruiz J, Bellido-Hernández L, et al. Current and future perspectives

- in clinical practice in KRAS-mutated non-small cell lung cancer: a literature review. Precision Cancer Medicine [Internet]. 30 de mayo de 2025 [citado 23 de septiembre de 2025];7(0). Disponible en: <https://pcm.amegroups.org/article/view/9285>
53. Araki T, Kanda S, Horinouchi H, Ohe Y. Current treatment strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from first line to beyond osimertinib resistance. Jpn J Clin Oncol. 29 de junio de 2023;53(7):547-61.
 54. Marinelli D, Siringo M, Metro G, Ricciuti B, Gelibter AJ. Non-small-cell lung cancer: how to manage ALK-, ROS1- and NTRK-rearranged disease. Drugs Context. 2022;11:2022-3-1.
 55. Olmedo ME, Cervera R, Cabezon-Gutierrez L, Lage Y, Corral de la Fuente E, Gómez Rueda A, et al. New horizons for uncommon mutations in non-small cell lung cancer: BRAF, KRAS, RET, MET, NTRK, HER2. World J Clin Oncol. 24 de abril de 2022;13(4):276-86.
 56. Provencio-Pulla M, Pérez-Parente D, Olson S, Hasan H, Balea BC, Rodríguez-Abreu D, et al. Identification of non-actionable mutations with prognostic and predictive value in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. Clin Transl Oncol. junio de 2024;26(6):1384-94.
 57. The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) - NCI [Internet]. 2022 [citado 23 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
 58. Fisher MD, D'Orazio A. Phase II and III trials: comparison of four chemotherapy regimens in advanced non small-cell lung cancer (ECOG 1594). Clin Lung Cancer. agosto de 2000;2(1):21-2.
 59. Komici K, Bencivenga L, Navani N, D'Agnano V, Guerra G, Bianco A, et al. Frailty in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. agosto de 2022;162(2):485-97.
 60. Lee D, Cho M, Kim E, Seo Y, Cha JH. PD-L1: From cancer immunotherapy to therapeutic implications in multiple disorders. Molecular Therapy. 4 de diciembre de 2024;32(12):4235-55.
 61. Skoulidis F, Araujo HA, Do MT, Qian Y, Sun X, Galan-Cobo A, et al. CTLA4 blockade abrogates KEAP1/STK11-related resistance to PD-(L)1 inhibitors. Nature. noviembre de 2024;635(8038):462-71.

62. Mariniello A, Borgeaud M, Weiner M, Frisone D, Kim F, Addeo A. Primary and Acquired Resistance to Immunotherapy with Checkpoint Inhibitors in NSCLC: From Bedside to Bench and Back. *BioDrugs*. 2025;39(2):215-35.
63. Araghi M, Mannani R, Heidarnejad maleki A, Hamidi A, Rostami S, Safa SH, et al. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell International*. 11 de agosto de 2023;23(1):162.
64. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial - *The Lancet* [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00221-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00221-0/abstract)
65. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 1 de abril de 2023;34(4):358-76.
66. Herbst RS, Giaccone G, De Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. octubre de 2020;383(14):1328-39.
67. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial - *The Lancet* [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2025]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00228-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00228-2/abstract)
68. Hellmann MD, Paz-Ares L, Caro RB, Zurawski B, Kim SW, Costa EC, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 21 de noviembre de 2019;381(21):2020-31.
69. Lee SM, Schulz C, Prabhash K, Kowalski D, Szczesna A, Han B, et al. First-line atezolizumab monotherapy versus single-agent chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer ineligible for treatment with a platinum-containing regimen (IPSOS): a phase 3, global, multicentre, open-label, randomised controlled study. *Lancet*. 5 de agosto de 2023;402(10400):451-63.
70. Auliac JB, Monnet I, Bizieux A, Greillier L, Geier M, Falchero L, et al. Multicenter phase II trial of nintedanib plus docetaxel in second-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer patients refractory to first-line platin-

based chemotherapy (REFRACT GFPC 02–15 study). *Lung Cancer*. 1 de noviembre de 2021;161:122-7.

71. 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*. 22 de octubre de 2015;373(17):1627-39.

72. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 9 de abril de 2016;387(10027):1540-50.

73. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 21 de enero de 2017;389(10066):255-65.

74. Syrigos KN, Saif MW, Karapanagiotou EM, Oikonomopoulos G, Marinis FD. The Need for Third-line Treatment in Non-small Cell Lung Cancer: An Overview of New Options. *Anticancer Research*. 1 de febrero de 2011;31(2):649-59.

75. Fernandes G, Rodrigues A, Matos C, Barata F, Cirnes L, Ferreira L, et al. Liquid biopsy in the management of advanced lung cancer: Implementation and practical aspects. *Cancer Treatment and Research Communications*. 1 de enero de 2023;36:100725.

76. Willmann J, Vlaskou Badra E, Adilovic S, Ahmadsei M, Christ SM, Tanadini-Lang S, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligoprogression with or without switch of systemic therapy. *Clin Transl Radiat Oncol*. 23 de febrero de 2024;45:100748.

77. De Schreye R, Houttekier D, Deliëns L, Cohen J. Developing indicators of appropriate and inappropriate end-of-life care in people with Alzheimer's disease, cancer or chronic obstructive pulmonary disease for population-level administrative databases: A RAND/UCLA appropriateness study. *Palliat Med*. diciembre de 2017;31(10):932-45.

78. Beaudet MÉ, Lacasse Y, Labbé C. Palliative Systemic Therapy Given near the End of Life for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol*. 23 de febrero de 2022;29(3):1316-25.

79. Deol BB, Binns-Emerick L, Kang M, Patel P. Palliative care in the older adult with cancer and the role of the geriatrician: a narrative review. *Annals of Palliative Medicine*. 31 de julio de 2024;13(4):81927-81827.

80. Stepped Palliative Care for Patients With Advanced Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial | End of Life, Hospice, Palliative Care | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2819643>
81. NCCN Guidelines for Patients: Palliative Care. Palliative Care. 2023;
82. Crawford GB, Dzierzanowski T, Hauser K, Larkin P, Luque-Blanco AI, Murphy I, et al. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines☆. ESMO Open [Internet]. 1 de agosto de 2021 [citado 24 de septiembre de 2025];6(4). Disponible en: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(21\)00186-1/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(21)00186-1/fulltext)
83. Winyard G, Macdonald L. The limits of palliative care. BMJ. 1 de julio de 2014;349:g4285.
84. Le NS, Zeybek A, Hackner K, Gottsauner-Wolf S, Groissenberger I, Jutz F, et al. Systemic anticancer therapy near the end of life: an analysis of factors influencing treatment in advanced tumor disease. ESMO Open [Internet]. 1 de septiembre de 2024 [citado 24 de septiembre de 2025];9(9). Disponible en: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01452-2/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01452-2/fulltext)
85. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. Breathe. 1 de diciembre de 2012;9(2):112-21.
86. May L, Shows K, Nana-Sinkam P, Li H, Landry JW. Sex Differences in Lung Cancer. Cancers (Basel). 8 de junio de 2023;15(12):3111.
87. Xie T, Qiu BM, Luo J, Diao YF, Hu LW, Liu XL, et al. Distant metastasis patterns among lung cancer subtypes and impact of primary tumor resection on survival in metastatic lung cancer using SEER database. Sci Rep. 28 de septiembre de 2024;14(1):22445.
88. Liu L, Wen W, Shrubsole MJ, Lipworth LE, Mumma MT, Ackerly BA, et al. Impacts of poverty and lifestyles on mortality: a cohort study in predominantly low-income Americans. Am J Prev Med. 26 de febrero de 2024;S0749-3797(24)00069-2.
89. Nishioka N, Kawachi H, Yamada T, Tamiya M, Negi Y, Goto Y, et al. Unraveling the influence of TTF-1 expression on immunotherapy outcomes in PD-L1-high non-squamous NSCLC: a retrospective multicenter study. Front Immunol. 2024;15:1399889.
90. Da Cruz V, Yvorel V, Casteillo F, Tissot C, Luchez A, Bayle-Bleuez S, et al. Histopathological subtyping is a prognostic factor in stage IV lung adenocarcinoma. Lung Cancer. septiembre de 2020;147:77-82.

91. Iso H, Hisakane K, Mikami E, Suzuki T, Matsuki S, Atsumi K, et al. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression and the efficacy of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and cytotoxic chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 28 de septiembre de 2023;12(9):1850-61.
92. Nakahama K, Kaneda H, Osawa M, Izumi M, Yoshimoto N, Sugimoto A, et al. Association of thyroid transcription factor-1 with the efficacy of immune-checkpoint inhibitors in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer.* agosto de 2022;13(16):2309-17.
93. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 Expression in Pulmonary Adenocarcinomas. *The American Journal of Surgical Pathology.* junio de 2002;26(6):767.
94. Snyder EL, Watanabe H, Magendantz M, Hoersch S, Chen TA, Wang DG, et al. Nkx2-1 represses a latent gastric differentiation program in lung adenocarcinoma. *Mol Cell.* 25 de abril de 2013;50(2):185-99.
95. Saito RA, Watabe T, Horiguchi K, Kohyama T, Saitoh M, Nagase T, et al. Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 1 de abril de 2009;69(7):2783-91.
96. He H, Bell SM, Davis AK, Zhao S, Sridharan A, Na CL, et al. PRDM3/16 regulate chromatin accessibility required for NKX2-1 mediated alveolar epithelial differentiation and function. *Nat Commun.* 16 de septiembre de 2024;15(1):8112.
97. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M, Klauschen F, Ruwwe-Glösenkamp C, Raspe M, et al. Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer.* noviembre de 2020;21(6):e607-21.
98. Uhlenbruch M, Krüger S. Effect of TTF-1 expression on progression free survival of immunotherapy and chemo-/immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 22 de agosto de 2024;150(8):394.
99. Moeller M, Schaedlich F, Schuette W. Retrospective Data Analysis of Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With or Without KRAS-Mutation or TTF1-Expression. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221126949.

100. Park JY, Jang SH, Kim HI, Kim JH, Park S, Hwang YI, et al. Thyroid transcription factor-1 as a prognostic indicator for stage IV lung adenocarcinoma with and without EGFR-sensitizing mutations. *BMC Cancer*. 13 de junio de 2019;19(1):574.
101. Schilsky JB, Ni A, Ahn L, Datta S, Travis WD, Kris MG, et al. Prognostic impact of TTF-1 expression in patients with stage IV lung adenocarcinomas. *Lung Cancer*. junio de 2017;108:205-11.
102. Sirohi B, Ashley S, Norton A, Popat S, Hughes S, Papadopoulos P, et al. Early response to platinum-based first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer may predict survival. *J Thorac Oncol*. agosto de 2007;2(8):735-40.
103. Park SE, Lee SH, Ahn JS, Ahn MJ, Park K, Sun JM. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. enero de 2018;13(1):106-11.
104. Saint-Jean M, Fronteau C, Peuvrel L, Khammari A, Varey E, Quéréux G, et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine (Baltimore)*. 17 de julio de 2020;99(29):e21329.
105. Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, Creech RH, Mason BA, Joss RA, et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. enero de 1986;4(1):14-22.
106. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011954>
107. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 14 de junio de 2018;378(24):2288-301.
108. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2025]. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01990>
109. Socinski MA. Incorporating Immunotherapy Into the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Guidance for the Clinic. *Semin Oncol*. octubre de 2015;42 Suppl 2:S19-28.
110. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, Carcereny E, Felip E, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001):

3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med.* abril de 2019;7(4):347-57.

111. Nguyen M, Ng Ying Kin S, Shum E, Wann A, Tamjid B, Sahu A, et al. Anticancer therapy within the last 30 days of life: results of an audit and re-audit cycle from an Australian regional cancer centre. *BMC Palliat Care.* 27 de enero de 2020;19:14.

112. Golob N, Oblak T, Čavka L, Kušar M, Šeruga B. Aggressive anticancer treatment in the last 2 weeks of life. *ESMO Open.* marzo de 2024;9(3):102937.

113. Glisch C, Hagiwara Y, Gilbertson-White S, Gao Y, Lyckholm L. Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life Is Associated With Poor Performance Status, Lower Hospice Enrollment, and Dying in the Hospital. *Am J Hosp Palliat Care.* marzo de 2020;37(3):179-84.

114. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 1 de octubre de 2021;17(4):411-24.

115. Harris E. Gaps Exist in End-of-Life Immunotherapy Treatment for Cancer. *JAMA.* 13 de febrero de 2024;331(6):467.

116. Baiu I, Titan AL, Martin LW, Wolf A, Backhus L. The role of gender in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis.* junio de 2021;13(6):3816-26.

117. Emerging Management Approach for the Adverse Events of Immunotherapy of Cancer - PubMed [Internet]. [citado 9 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744922/>

118. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med.* agosto de 2019;7(15):359.

119. Meyers DE, Pasternak M, Dolter S, Grosjean HAI, Lim CA, Stukalin I, et al. Impact of Performance Status on Survival Outcomes and Health Care Utilization in Patients With Advanced NSCLC Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JTO Clin Res Rep.* abril de 2023;4(4):100482.

120. Temel Jennifer S., Greer Joseph A., Muzikansky Alona, Gallagher Emily R., Admane Sonal, Jackson Vicki A., et al. Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(8):733-42.

121. Viscardi G, Tralongo AC, Massari F, Lambertini M, Mollica V, Rizzo A, et al. Comparative assessment of early mortality risk upon immune checkpoint inhibitors alone or in combination with other agents across solid malignancies: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer.* 1 de diciembre de 2022;177:175-85.

122. Advances in molecular pathology and therapy of non-small cell lung cancer | Signal Transduction and Targeted Therapy [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02243-6>
123. Mariniello A, Nasti TH, Chang DY, Hashimoto M, Malik S, McManus DT, et al. Platinum-Based Chemotherapy Attenuates the Effector Response of CD8 T Cells to Concomitant PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 1 de mayo de 2024;30(9):1833-45.
124. Posado-Domínguez L. Cancer: Fight Club? *Semergen* [Internet]. 1 de julio de 2025 [citado 6 de octubre de 2025];51(5). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-cancer-fight-club-S1138359324002259>
125. Katayama Y, Yamada T, Morimoto K, Fujii H, Morita S, Tanimura K, et al. TTF-1 Expression and Clinical Outcomes of Combined Chemoimmunotherapy in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma: A Prospective Observational Study. *JTO Clinical and Research Reports.* 1 de abril de 2023;4(4):100494.
126. Tachihara M. Can TTF-1 be an effective biomarker for treatment selection in lung adenocarcinoma? *Respiratory Investigation.* 1 de enero de 2025;63(1):86-7.
127. Tanaka I, Dayde D, Tai MC, Mori H, Solis LM, Tripathi SC, et al. SRGN-Triggered Aggressive and Immunosuppressive Phenotype in a Subset of TTF-1–Negative Lung Adenocarcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 7 de febrero de 2022;114(2):290-301.
128. Cardnell RJG, Behrens C, Diao L, Fan Y, Tang X, Tong P, et al. An Integrated Molecular Analysis of Lung Adenocarcinomas Identifies Potential Therapeutic Targets among TTF1-Negative Tumors, Including DNA Repair Proteins and Nrf2. *Clin Cancer Res.* 1 de agosto de 2015;21(15):3480-91.
129. Oresti S, Salomone F, Nuccio A, Ogliari FR, Riva ST, Mollica L, et al. Impact of platinum-based chemotherapy and CTLA-4 inhibition on acquired resistance to first-line anti-PD-1/PD-L1 agents in non-small cell lung cancer: a systematic review and reconstructed individual patient data analysis. *EClinicalMedicine.* octubre de 2025;88:103482.
130. Huo Y, Wang D, Yang S, Xu Y, Qin G, Zhao C, et al. Optimal timing of anti-PD-1 antibody combined with chemotherapy administration in patients with NSCLC. *J Immunother Cancer* [Internet]. 19 de diciembre de 2024 [citado 6 de octubre de 2025];12(12). Disponible en: <https://jitc.bmj.com/content/12/12/e009627>

131. Landré T, Karaboué A, Buchwald ZS, Innominato PF, Qian DC, Assié JB, et al. Effect of immunotherapy-infusion time of day on survival of patients with advanced cancers: a study-level meta-analysis. *ESMO Open*. 16 de enero de 2024;9(2):102220.
132. Auclin E, Benitez-Montanez J, Tagliamento M, Parisi F, Gorria T, Garcia-Campelo R, et al. Second-line treatment outcomes after progression from first-line chemotherapy plus immunotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. abril de 2023;178:116-22.
133. Nguyen M, Ng Ying Kin S, Shum E, Wann A, Tamjid B, Sahu A, et al. Anticancer therapy within the last 30 days of life: results of an audit and re-audit cycle from an Australian regional cancer centre. *BMC Palliative Care*. 27 de enero de 2020;19(1):14.
134. Allende S, Turcott JG, Verástegui E, Rodríguez-Mayoral O, Flores-Estrada D, Pérez Camargo DA, et al. Early Incorporation to Palliative Care (EPC) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The PACO Randomized Clinical Trial. *Oncologist*. 1 de abril de 2024;oyae050.
135. Kerekes DM, Frey AE, Prsic EH, Tran TT, Clune JE, Sznol M, et al. Immunotherapy Initiation at the End of Life in Patients With Metastatic Cancer in the US. *JAMA Oncol*. 1 de marzo de 2024;10(3):342-51.

Original Article



Prognostic impact of negative TTF-1 biomarker in metastatic lung adenocarcinoma treated with chemo-immunotherapy: a retrospective cohort study

Luis Posado-Domínguez^{1,2,^}, Alejandro Olivares-Hernández^{1,2}, Daniel Morchón-Araujo^{1,2}, Luis Figuero-Perez^{1,2}, Lorena Bellido-Hernández^{1,2}, Laura Corvo-Felix^{1,2}, Jonnathan Roldan-Ruiz^{1,2}, Iñigo San Miguel^{2,3}, Emilio Fonseca-Sanchez^{1,2,4}, Edel Del Barco-Morillo^{1,2,4}

¹Medical Oncology Department, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; ²Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; ³Radiation Oncology Department, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Spain; ⁴Faculty of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Spain

Contributions: (I) Conception and design: L Posado-Dominguez, A Olivares-Hernández, D Morchón-Araujo; (II) Administrative support: E Del Barco-Morillo, E Fonseca-Sanchez; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: L Posado-Dominguez, A Olivares-Hernández, L Bellido-Hernández, E Del Barco-Morillo; (V) Data analysis and interpretation: L Posado-Dominguez, A Olivares-Hernández; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Luis Posado-Domínguez, MD; Alejandro Olivares-Hernández, PhD. Medical Oncology Department, University Hospital of Salamanca, Paseo de San Vicente, 182, 37007, Salamanca, Castilla-León, Spain; Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Castilla-León, Spain. Email: luisposado@usal.es; aolivares@saludcastillayleon.es.

Background: The prognostic significance of TTF-1 expression in advanced lung adenocarcinoma may be an important factor in optimizing treatment strategies. This study aimed to evaluate the impact of TTF-1 negativity on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in stage IV lung adenocarcinoma patients with low PD-L1 expression treated with platinum-pemetrexed-pembrolizumab.

Methods: We conducted a retrospective analysis of 155 patients with stage IV lung adenocarcinoma and PD-L1 expression <50%. We stratified patients according to TTF-1 expression. The primary survival analysis focused on 64 patients who received first-line platinum-pemetrexed chemotherapy in combination with pembrolizumab. We evaluated OS and PFS using Kaplan-Meier curves and multivariate Cox regression.

Results: Among patients treated with platinum-pemetrexed-pembrolizumab, TTF-1-negative patients showed significantly shorter OS and numerically shorter PFS compared to TTF-1-positive patients. Median OS was 13 months for TTF-1-negative patients and 21 months for TTF-1-positive patients ($P=0.01$). Median PFS was 10 vs. 13 months, respectively ($P=0.11$). In the overall cohort, TTF-1 negativity was independently associated with a 2.3-fold increased risk of mortality (hazard ratio =2.288, 95% confidence interval: 1.073–4.879, $P=0.03$).

Conclusions: TTF-1 negativity is an independent adverse prognostic factor in patients with stage IV lung adenocarcinoma and low PD-L1 expression. The observed differences in survival suggest that platinum-pemetrexed-pembrolizumab may be less effective for TTF-1-negative patients, and that alternative strategies should be explored in this high-risk subgroup.

Keywords: TTF-1; PD-L1; pemetrexed; KRAS; lung adenocarcinoma

Submitted Jan 17, 2025. Accepted for publication Apr 25, 2025. Published online Jul 18, 2025.

doi: 10.21037/tlcr-2025-65

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-2025-65>

[^] ORCID: 0009-0005-4606-2316.

Introduction

In 2022, 2,480,675 cases of lung cancer were diagnosed, accounting for 12.4% of all neoplasms and ranking first in global incidence. Approximately 75% of the diagnoses occurred in men (1,572,045). Lung cancer was also the leading cause of cancer-related mortality, with a total of 1,817,469 deaths, representing 18.7% of all cancer deaths (1).

Histologically, approximately 85% of new lung cancer diagnoses are non-small-cell lung cancer (NSCLC). Among these, during the 1960s and 1970s, squamous cell carcinoma was the most common subtype. However, its incidence has progressively decreased over the past decades in favor of adenocarcinoma, which now represents approximately 40–50% of NSCLC diagnoses (2).

This change in histological distribution has increased interest in the molecular characterization and use of biomarkers in lung adenocarcinoma. One of the most relevant biomarkers for determining the best treatment is PD-L1 expression, which is routinely measured in all subtypes of NSCLC to guide the use of immunotherapy (ICI) alone or in combination with chemotherapy (chemo) (3). Despite being used as a cutoff to select different treatment options in the pivotal trials for ICI approval in NSCLC, it is an imperfect marker, and its

negativity does not rule out a possible good response to ICI. Therefore, caution is needed when classifying PD-L1-negative patient subgroups as non-responders, necessitating the ongoing search for better alternatives and more robust biomarkers (4,5).

On the other hand, the search for actionable genomic alterations—such as *EGFR* mutations, and *ALK* or *ROS1* rearrangements or gene fusions—is routinely performed in patients with lung adenocarcinoma, where these alterations are more prevalent. Additionally, mutations in genes such as *BRAF*, *MET*, and *KRAS* have also emerged as therapeutic targets, with drugs approved in the second line of treatment showing promising results (6).

While therapeutic advances have improved outcomes in selected patients, the prognostic relevance of certain biomarkers—such as TTF-1—remains insufficiently addressed.

TTF-1, also known as NKX2-1, is a transcription factor encoded by the *NKX2-1* gene, located on chromosome 14q13. It plays an essential role in the normal development of the lungs and thyroid gland, and is physiologically expressed in type 2 pneumocytes and cells of the bronchiolar epithelium (7,8). In immunohistochemical studies, TTF-1 is positive in most cases of lung adenocarcinoma, with reported expression rates of 60–80% (9). Due to its frequent expression, TTF-1 has traditionally been used as a diagnostic marker to distinguish lung adenocarcinomas from other metastatic tumors in the thorax. (10). In addition to its diagnostic value, TTF-1 expression has been associated with a more favorable prognosis in patients with lung adenocarcinoma, as its presence often indicates greater tumor differentiation and better treatment response. It has been suggested that differentiating lung adenocarcinoma patients based on TTF-1 expression may be clinically relevant. A lower response to pemetrexed has been observed in TTF-1-negative (TTF-1⁻) patients (11). Despite its potential prognostic value, TTF-1 expression has not been routinely incorporated into randomized clinical trials or treatment guidelines. This gap may be due to the lack of standardized assessment protocols, variability in reporting across institutions, and the absence of prospective evidence supporting its role in therapeutic decision-making. This lack of inclusion in clinical trials and standardization in clinical practice underscores the need for further investigation into the prognostic role of TTF-1 and its potential to guide treatment selection. The main objective of this study is to evaluate the prognostic significance of TTF-1 in patients with metastatic lung adenocarcinoma.

Highlight box

Key findings

- TTF-1 negativity was independently associated with significantly worse overall survival and progression-free survival in stage IV lung adenocarcinoma patients with low PD-L1 expression treated with platinum-pemetrexed-pembrolizumab.

What is known and what is new?

- TTF-1 has been traditionally used as a diagnostic marker in lung adenocarcinoma and is often associated with better tumor differentiation and prognosis.
- This study adds new evidence supporting the role of TTF-1 as a prognostic biomarker, specifically in the subset of PD-L1 low expressors treated with chemo-immunotherapy, where TTF-1 negativity identifies a high-risk population with poor outcomes.

What is the implication, and what should change now?

- Current treatment decisions in lung adenocarcinoma rely heavily on PD-L1 expression and actionable mutations, often overlooking other prognostic markers.
- TTF-1 status should be routinely reported and considered in clinical decision-making. For TTF-1-negative patients, alternative chemotherapy strategies beyond pemetrexed-based combinations should be explored to improve outcomes.

We present this article in accordance with the REMARK reporting checklist (available at <https://tcr.amegroups.com/article/view/10.21037/tcr-2025-65/rc>).

Methods

A retrospective cohort analysis was conducted to evaluate the prognostic relevance of the biomarker TTF-1 in patients with metastatic lung adenocarcinoma and low PD-L1 expression (<50%). The study included 155 adult patients (>18 years) diagnosed with stage IV lung adenocarcinoma at the Medical Oncology Department of the University Hospital of Salamanca between January 1, 2020, and July 1, 2024. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Salamanca University Hospital Complex (No. 2022-10-1155), and written informed consent was obtained from all participants.

We excluded patients with *EGFR* mutations or *ALK* or *ROS1* rearrangements who were eligible for an approved first-line targeted therapy according to European Medicines Agency guidelines at the time of diagnosis. Similarly, patients with oligometastatic disease who underwent surgical resection or stereotactic body radiation therapy (SBRT) as part of their first-line treatment were excluded.

Out of the 155 eligible patients, TTF-1 expression data were available for 136. We used immunohistochemical analysis to evaluate the presence or absence of the TTF-1 marker. Among them, 118 patients had complete clinical and molecular data and were included in the baseline descriptive analysis (Table 1). For survival analysis, two complementary subgroups were defined:

- ❖ A group of 84 patients with PD-L1 expression <50% and available TTF-1 status, in whom overall survival (OS) was analyzed based on TTF-1 expression, regardless of the treatment received.
- ❖ A more homogeneous subgroup of 64 patients with PD-L1 <50% who received first-line platinum-pemetrexed chemotherapy in combination with pembrolizumab, in whom both OS and progression-free survival (PFS) were analyzed.

Clinical and molecular variables collected included: age (median, and dichotomized at 75 years), Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS, 0–1, 2, or 3), sex, smoking status (smoker *vs.* non-smoker), and cumulative pack-year index (IPA). Metastatic burden was recorded as the number of metastatic sites (1–2

vs. ≥3) and by specific location (bone, adrenal, brain), as determined by computed tomography (CT) or positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) imaging. Molecular data included mutational status of *KRAS*, *TP53* and *EGFR*. TTF-1 expression was assessed by immunohistochemistry (IHC) on formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue sections using the monoclonal antibody clone SPT24 (Cell Marque, Rocklin, CA, USA; Merck/Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) was used. Nuclear staining was considered positive. PD-L1 expression was assessed by IHC using the 22C3 pharmDx assay (Agilent/Dako, Glostrup, Denmark), and quantified as Tumor Proportion Score (TPS). Patients with TPS <50% were classified as low expressors.

Information on first-line treatment was collected, including type of chemotherapy or chemo-immunotherapy administered. The best response to treatment was assessed using RECIST criteria (progression, stable disease, partial response, or complete response). Data on second-line therapy and treatment received at the last cycle were also recorded.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using RStudio (version 2023.09). Continuous variables were summarized as medians and interquartile ranges (IQR), while categorical variables were reported as absolute and relative frequencies. Group comparisons were made using the Mann-Whitney *U* test for continuous variables and the chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate. Survival outcomes (OS and PFS) were assessed using Kaplan-Meier curves and compared using the log-rank test. A multivariate Cox proportional hazards regression model was used to identify independent prognostic factors, reporting hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CIs). A two-sided *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Missing data were handled with variable-by-variable exclusion, and the total number of cases analyzed was reported in each table. No imputation methods were used due to the limited extent of missing data.

Survival curves were generated using the Kaplan-Meier method, and differences were assessed using the log-rank test. Multivariate analysis was performed using Cox proportional hazards models to identify independent prognostic factors for OS and PFS. The following covariates were included: TTF-1 expression, number of

Table 1 Clinical, molecular and treatment characteristics of stage IV lung adenocarcinoma patients based on TTF-1 expression (n=118⁵)

Variable	TTF-1 ⁺	TTF-1 ⁻	Total	P value
Age (years)	69 (67–70)	68 (63–72)	69 (67–70)	
≥75	93 (78.8)	15 (83.3)	108 (79.4)	0.66
<75	25 (21.2)	3 (16.7)	28 (20.6)	
ECOG PS				0.07
0–1	93 (78.8)	13 (72.2)	106 (77.9)	
2	17 (14.4)	1 (5.6)	18 (13.2)	
3	8 (6.8)	4 (22.2)	12 (8.8)	
Sex				0.32
Male	93 (78.8)	16 (88.9)	109 (80.1)	
Female	25 (21.2)	2 (11.1)	27 (19.9)	
Tobacco				0.11
Smoker	99 (86.8)	17 (100)	116 (88.5)	
Non smoker	15 (13.2)	0 (0)	15 (11.5)	
Status				0.56
Alive	40 (34.5)	5 (27.8)	45 (33.6)	
Deceased	76 (65.5)	13 (72.2)	89 (66.4)	
IPA (pack-years)	40 (31.5–41.6)	47 (32.7–65.2)		0.20
Number metastases				0.34
1–2	91 (77.1)	12 (66.7)	103 (75.7)	
>3	27 (22.9)	6 (33.3)	33 (24.3)	
Bone metastases				0.02
Yes	50 (42.4)	13 (72.2)	63 (46.3)	
No	68 (57.6)	5 (27.8)	73 (53.7)	
Adrenal metastases				0.053
Yes	22 (18.8)	7 (38.9)	29 (21.5)	
No	95 (81.2)	11 (61.1)	106 (78.5)	
CNS metastases				0.052
Yes	21 (17.8)	0 (0)	21 (15.4)	
No	97 (82.2)	18 (100)	115 (84.6)	
KRAS mutated	33 (34)	7 (38.9)	40 (34.8)	0.70
KRAS wild type	64 (66)	11 (61.1)	75 (65.2)	
KRAS mutation				0.71
KRAS G12C	20 (62.5)	7 (100)	27 (69.2)	
KRAS G12V	5 (15.6)	0 (0)	5 (12.8)	
KRAS Q61H	2 (6.3)	0 (0)	2 (5.1)	
KRAS G13C	1 (3.1)	0 (0)	1 (2.6)	

Table 1 (continued)

Table 1 (continued)

Variable (N=118 ¹)	TTF-1 ⁺	TTF-1 ⁻	Total	P value
<i>KRAS</i> G13D	2 (6.3)	0 (0)	2 (5.1)	0.41
<i>KRAS</i> G12D	1 (3.1)	0 (0)	1 (2.6)	
<i>KRAS</i> G12A	1 (3.1)	0 (0)	1 (2.6)	
<i>TP53</i> mutated	12 (10.2)	3 (16.7)	15 (11)	
<i>TP53</i> wild type	106 (89.8)	15 (83.3)	121 (89)	
<i>EGFR</i> mutated	5 (4.3)	1 (5.6)	6 (4.5)	0.82
<i>EGFR</i> wild type	110 (95.7)	17 (94.4)	127 (95.5)	
<i>EGFR</i> <i>INS20</i>	3 (60)	1 (100)	4 (66.7)	
<i>EGFR</i> amplification	2 (40)	0 (0)	2 (33.3)	0.44
1st line treatment				0.07
Pemetrexed + ICI	60 (50.8)	11 (61.1)	71 (52.2)	0.68
Pembro	43 (36.4)	2 (11.1)	45 (33.1)	
Carboplatin	7 (5.9)	4 (22.2)	11 (8.1)	
Chemo-amivantamab	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.7)	
BSC	7 (5.9)	1 (5.6)	8 (5.9)	
Best response				
PD	35 (31.5)	7 (41.2)	42 (32.8)	0.14
SD	20 (18)	2 (11.8)	22 (17.2)	
PR	51 (45.9)	8 (47.1)	59 (46.1)	
CR	5 (4.5)	0 (0)	5 (3.9)	
2nd line treatment				0.14
Yes	43 (39.8)	3 (20)	46 (37.4)	0.24
No	65 (60.2)	12 (80)	77 (62.6)	
Lines				
First	39 (53.4)	10 (83.3)	49 (55.7)	
Second	17 (23.3)	1 (8.3)	18 (20.5)	
Third	9 (12.3)	0 (0)	9 (10.2)	0.01
Fourth	2 (2.7)	1 (8.3)	3 (3.4)	
Fifth+	6 (8.2)	0 (0)	6 (6.8)	
PD-L1				0.01
<50%	68 (58.1)	16 (88.9)	84 (62.2)	0.01
≥50%	49 (41.9)	2 (11.1)	51 (37.8)	

Data are presented as median (interquartile range, IQR) for continuous variables and as number (percentage) for categorical variables, unless otherwise specified. ¹, data shown correspond to 118 patients with available clinical and molecular information. Although TTF-1 status was known in 136 patients, 18 were excluded from this table due to missing data in one or more variables. Percentages are calculated based on the number of available cases for each variable. BSC, best supportive care; CNS, central nervous system; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ICI, immune checkpoint inhibitor; IPA, index of pack-years; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

metastases, *TP53* status, *KRAS* status, ECOG PS, and age (≥ 75 vs. < 75 years). HR and 95% CI were reported. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Sample analysis

Descriptive analysis of clinical, molecular and treatment characteristics of stage IV lung adenocarcinoma patients according to TTF-1 expression

The median age was similar in both groups, 69 years in TTF-1-positive (TTF-1⁺) patients (95% CI: 66.6–70.1%) and 68 years in TTF-1⁻ patients (95% CI: 63.1–71.7); $P = 0.66$. Regarding PS, measured by the ECOG scale, most TTF-1⁺ patients had ECOG 0–1 (78.8%), while in the TTF-1⁻ group there was a higher proportion of patients with ECOG 3 (22.2% vs. 6.8%). Although the difference was not statistically significant ($P = 0.07$), it suggests that TTF-1⁻ patients may have a more deteriorated PS. Most patients were male in both groups (78.8% in TTF-1⁺ and 88.9% in TTF-1⁻, $P = 0.32$). Among TTF-1⁺ patients, 86.8% were smokers, whereas the percentage was 100% in TTF-1⁻ patients ($P = 0.11$). The IPA was 47 in TTF-1⁻ patients compared to 40 in TTF-1⁺ patients.

There was a higher proportion of bone metastases in the TTF-1⁻ group (72.2% vs. 42.4%, $P = 0.02$). The number of patients with adrenal metastases was also higher in this group (38.9% vs. 18.1%, $P = 0.053$). Regarding central nervous system (CNS) involvement, none of the TTF-1⁺ patients had brain metastases compared to 17.8% of TTF-1⁻ patients ($P = 0.052$). With respect to PD-L1 status, a higher proportion of high expressors was observed in the TTF-1⁺ group compared to the TTF-1⁻ group (41.9% vs. 11.1%, $P = 0.01$). Finally, regarding *KRAS* mutations, G12C accounted for 62.5% of *KRAS* mutations in the TTF-1⁺ group and 100% of *KRAS* mutations in the TTF-1⁻ group. Further clinical characteristics for this group can be found in Table 1. A distribution of the *KRAS* mutations observed in the entire sample can be found in Figure S1.

Descriptive analysis of clinical, molecular, and treatment characteristics in stage IV lung adenocarcinoma patients with PD-L1 <50%, stratified by TTF-1 expression

A total of 84 patients with stage IV lung adenocarcinoma and PD-L1 expression <50% were included in the analysis. Patients were stratified according to TTF-1 expression to assess differences in clinical, molecular, and treatment-related variables (Table 2).

The median age was similar between groups: 68 years (IQR, 60–72 years) in TTF-1⁺ patients and 70 years (IQR, 59–75 years) in TTF-1⁻ patients. No statistically significant difference was found in the distribution of patients ≥ 75 years (14.7% in TTF-1⁺ vs. 18.8% in TTF-1⁻, $P = 0.70$).

Most patients had an ECOG PS of 0–1, without significant differences between groups (79.4% in TTF-1⁺ vs. 68.8% in TTF-1⁻, $P = 0.11$). Similarly, male sex was predominant in both groups (80.9% in TTF-1⁺ vs. 93.8% in TTF-1⁻, $P = 0.21$). A higher proportion of patients in the TTF-1⁺ group were active or former smokers (85.1%) compared to the TTF-1⁻ group (100%), although this difference was not statistically significant ($P = 0.11$).

Regarding vital status, 44 of 68 (64.7%) TTF-1⁺ patients had died at the time of analysis, compared to 13 of 16 (81.3%) among TTF-1⁻ patients ($P = 0.26$).

In terms of disease burden, a trend was observed toward a higher number of metastatic sites in the TTF-1⁻ group, with 37.5% of patients presenting with ≥ 3 metastatic sites compared to 19.1% in the TTF-1⁺ group ($P = 0.11$). Bone metastases were more frequent in the TTF-1⁻ group (68.8% vs. 50.0%), though not statistically significant ($P = 0.18$). However, adrenal metastases were significantly more common in the TTF-1⁻ group (43.8% vs. 13.4%, $P = 0.006$). Interestingly, brain metastases were only observed in TTF-1⁺ patients (16.2%), while no TTF-1⁻ patients presented CNS involvement ($P = 0.08$).

Regarding molecular alterations, the prevalence of *KRAS* mutations was similar between groups (33.3% in TTF-1⁺ vs. 37.5% in TTF-1⁻, $P = 0.75$). Among patients with *KRAS* mutations, the G12C subtype accounted for 100% of cases in the TTF-1⁻ group, compared to 62.5% in the TTF-1⁺ group, showing a trend toward significance ($P = 0.057$). No significant differences were found in *TP53* status ($P = 0.82$).

As for first-line treatment, most patients received a combination of platinum-based chemotherapy with pemetrexed and pembrolizumab (79.4% in TTF-1⁺ vs. 68.8% in TTF-1⁻, $P = 0.31$). The best response to treatment (according to RECIST criteria) was not significantly different between groups ($P = 0.31$). However, a significantly lower proportion of TTF-1⁻ patients received second-line treatment (14.3% vs. 49.2%, $P = 0.02$), suggesting earlier deterioration or limited therapeutic benefit in this group.

OS analysis of low PD-L1 expressors based on TTF-1 (Table 3)

The median follow-up period was 20 months (m). The expression of TTF-1 was associated with statistically

Table 2 Clinical, molecular and treatment characteristics of stage IV lung adenocarcinoma with PD-L1 <50% patients based on TTF-1 expression (n=84¹)

Variable	TTF-1 ⁺	TTF-1 ⁻	Total	P value
Age (years)				0.70
≥75	58 (14.7%)	13 (18.8%)	71 (84.5%)	
<75	10 (85.3%)	3 (81.2%)	13 (15.5%)	
ECOG PS				0.11
0–1	54 (79.4%)	11 (68.8%)	65 (77.4%)	
2–3	14 (20.6%)	5 (31.2%)	19 (22.6%)	
Sex				0.21
Male	55 (80.9%)	15 (93.8%)	70 (83.3%)	
Female	13 (19.1%)	1 (6.2%)	14 (16.7%)	
Tobacco				0.11
Smoker	57 (85.1%)	15 (100%)	72 (87.8%)	
Non smoker	10 (14.9%)	0 (0%)	10 (12.2%)	
Status				0.26
Alive	22 (33.3%)	3 (18.8%)	25 (30.5%)	
Deceased	44 (66.7%)	13 (81.2%)	57 (69.5%)	
Number metastases				0.11
1–2	55 (80.9%)	10 (62.5%)	65 (77.4%)	
>3	13 (19.1%)	6 (37.5%)	19 (22.6%)	
Bone metastases				0.18
Yes	34 (50%)	11 (68.8%)	45 (53.6%)	
No	34 (50%)	5 (31.2%)	39 (46.4%)	
Adrenal metastases				0.006
Yes	9 (13.4%)	7 (43.8%)	16 (19.3%)	
No	58 (86.6%)	9 (56.2%)	67 (80.7%)	
CNS metastases				0.08
Yes	11 (16.2%)	0 (0%)	11 (13.1%)	
No	57 (83.8%)	16 (100%)	73 (86.9%)	
KRAS mutated	22 (33.3%)	6 (37.5%)	28 (34.1%)	
KRAS wild type	44 (66.7%)	10 (62.5%)	54 (65.9%)	0.75
KRAS G12C	13 (59.1%)	6 (100%)	19 (67.9%)	
KRAS other	9 (40.9%)	0 (0%)	9 (32.1%)	0.057
TP53 mutated	10 (14.7%)	2 (12.5%)	12 (14.3%)	
TP53 wild type	58 (85.3%)	14 (87.5%)	72 (85.7%)	0.82

Table 2 (continued)

Table 2 (continued)

Variable	TTF-1 ⁺	TTF-1 ⁻	Total	P value
1st line treatment				0.31
Pemetrexed + ICI	54 (79.4%)	11 (68.8%)	65 (77.4%)	
Pembro	2 (2.9%)	0 (0%)	2 (2.4%)	
Carboplatin	5 (7.4%)	4 (25%)	9 (10.7%)	
Chemo-amivantamab	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (1.2%)	
BSC	6 (8.8%)	1 (6.2%)	7 (8.3%)	
Best response				0.31
PD	15 (24.2%)	7 (46.7%)	22 (28.6%)	
SD	11 (17.7%)	2 (13.3%)	13 (16.9%)	
PR	32 (51.6%)	6 (40%)	38 (49.4%)	
CR	4 (6.5%)	0 (0%)	4 (5.2%)	
2nd line treatment				0.02
Yes	31 (49.2%)	2 (14.3%)	33 (42.9%)	
No	32 (50.8%)	12 (85.7%)	44 (57.1%)	

[†], data shown correspond to 84 patients with available TTF-1 status and PD-L1 expression <50%. Percentages are calculated within each TTF-1 group (column-wise). In some variables, the total may not sum to 84 due to missing data. BSC, best supportive care; CNS, central nervous system; CR, complete response; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ICI, immune checkpoint inhibitor; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Table 3 OS and PFS in stage IV lung adenocarcinoma patients by TTF-1 expression

Variable	N	OS		PFS	
		Median survival (95% CI), months	P value	Median survival (95% CI), months	P value
TTF-1			0.004		0.03
Positive	68	20 (15.5–24.5)		9 (6.7–11.3)	
Negative	16	6 (0.6–11.5)		4 (0.1–7.9)	
All	84	16 (7.7–24.2)		8 (6.7–9.3)	
Platinum-peme-pembro			0.01		0.11
TTF-1 ⁺	53	21 (17.0–24.9)		13 (8.8–17.2)	
TTF-1 ⁻	11	13 (5.5–20.5)		10 (5.1–14.9)	

"Platinum-Peme-Pembro" refers to platinum (cisplatin or carboplatin), pemetrexed, and pembrolizumab combination. CI, confidence interval; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

significant differences in OS and PFS. TTF-1⁺ patients had a median OS of 20 months (95% CI: 15.5–24.5) compared to 6 months (95% CI: 0.6–11.5) in TTF-1⁻ patients ($P=0.004$) (Figure 1). Similarly, PFS was better in TTF-1⁺ patients, with a median of 9 months (95% CI: 6.7–11.3) compared to 4 months (95% CI: 0.1–7.9) in the TTF-1⁻

group ($P=0.03$).

A stratified survival analysis was performed based on TTF-1 expression, including patients with low PD-L1 expression (PD-L1 <50%) treated with chemo combined with ICI (platinum-pemetrexed-pembrolizumab) and with chemo alone (carboplatin). In the group treated with

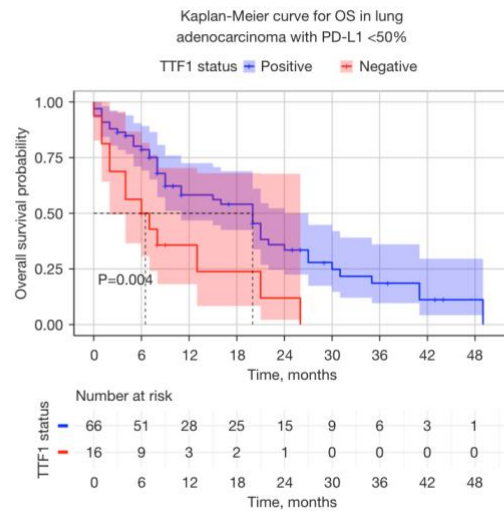


Figure 1 Kaplan-Meier curve for OS in lung adenocarcinoma patients with low PD-L1 expression (<50%), stratified by TTF-1 status. OS, overall survival.

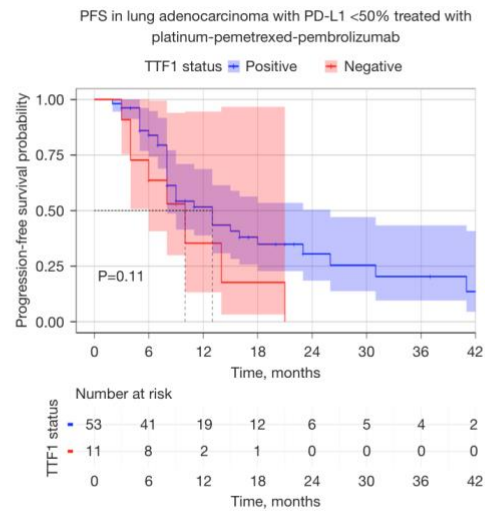


Figure 3 Kaplan-Meier curve for PFS in lung adenocarcinoma patients with low PD-L1 expression (<50%) who received 1L treatment with platinum-pemetrexed-pembrolizumab, stratified by TTF-1 status. PFS, progression-free survival.

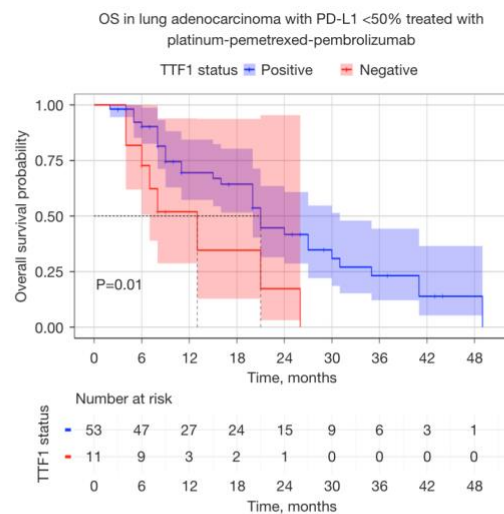


Figure 2 Kaplan-Meier curve for OS in lung adenocarcinoma patients with low PD-L1 expression (<50%) who received 1L treatment with platinum-pemetrexed-pembrolizumab, stratified by TTF-1 status. OS, overall survival.

platinum-pemetrexed-pembrolizumab, TTF-1⁺ patients (n=53) had an OS of 21 months (95% CI: 17.0–24.9), which was significantly higher than the 13 months (95% CI: 5.5–20.5) observed in TTF-1⁻ patients (n=11) (P=0.01) (Figure 2). PFS was also better in TTF-1⁺ patients, with a median of 13 months (95% CI: 8.8–17.2) compared to 10 months (95% CI: 5.1–14.9) in TTF-1⁻ patients, although this difference did not reach statistical significance (P=0.11) (Figure 3).

In the group treated with carboplatin, the results showed a trend towards worse survival in TTF-1⁻ patients, with an OS of 1 month (95% CI: 0–2.3) compared to 4 months (95% CI: 0–10.4) in TTF-1⁺ patients (P=0.12). PFS was similarly low in both groups, with a median of 1 month, without significant differences (P=0.24). These findings suggest that carboplatin monotherapy has limited efficacy in these patients.

Multivariate analysis in low PD-L1 expressors

In the multivariate analysis conducted on the cohort of low PD-L1 expressors, we found that TTF-1 negativity, KRAS mutation, and PS measured by ECOG scale were

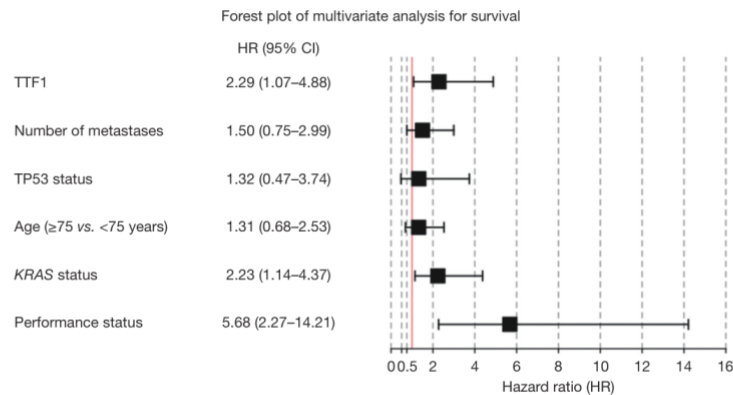


Figure 4 Forest plot of the multivariate survival analysis for patients with stage IV lung adenocarcinoma. CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

significantly associated with independent prognostic factors for survival.

The TTF-1 variable showed a significant association with survival, with an HR of 2.29 (95% CI: 1.07–4.88; $P=0.03$), indicating that negative TTF-1 expression is associated with an increased risk of mortality in this patient population. The mutated *KRAS* status was significantly associated with survival, with an HR of 2.23 (95% CI: 1.14–4.37; $P=0.02$). This indicates that the presence of a *KRAS* mutation is a negative prognostic factor in this population, significantly increasing the risk of mortality. A worse PS measured by the ECOG scale was negatively associated with survival, with an HR of 5.68 (95% CI: 2.27–14.21; $P<0.001$). Regarding the number of metastases, although a higher number was associated with an HR of 1.50, it did not reach statistical significance (95% CI: 0.75–2.99; $P=0.25$). Mutated *TP53* status was associated with a worse prognosis, with an HR of 1.320, but it did not reach statistical significance (95% CI: 0.47–3.74; $P=0.6$). Although age over 75 years implied a worse prognosis, with an HR of 1.32, it also did not reach statistical significance (95% CI: 0.68–2.53; $P=0.41$). The data can be found in [Table S1](#) and [Figure 4](#).

Discussion

Prognostic significance of TTF-1

In this retrospective study, we evaluated the prognostic significance of the biomarker TTF-1 in patients with metastatic lung adenocarcinoma. Our findings highlight

that TTF-1⁻ is associated with worse OS and PFS, underscoring its potential role as an adverse prognostic marker in this population. It is important to note that, due to the observational and retrospective nature of our study, these findings demonstrate an association between TTF-1 negativity and poor survival outcomes, but do not establish a direct causal relationship. In our sample, TTF-1⁻ patients had significantly lower median OS (6 *vs.* 20 months, $P=0.004$). In the multivariate analysis, TTF-1⁻ was associated with a 2.3-fold increased risk of mortality compared to TTF-1⁺ patients (HR =2.288, 95% CI: 1.073–4.879, $P=0.03$), reinforcing its importance as an independent prognostic factor and supporting the notion that loss of TTF-1 expression could indicate a more aggressive tumor phenotype. These findings are consistent with those of *Da Cruz et al.* (12), who also found that TTF-1 negativity was significantly associated with worse survival in a retrospective cohort of 253 stage IV lung adenocarcinoma patients. In their multivariate analysis, TTF-1⁺ patients had a significantly lower risk of death (HR =0.64, 95% CI: 0.42–0.98, $P=0.04$) and a median OS of 11.2 *vs.* 4.0 months for TTF-1-negative cases. Their data support the notion that TTF-1 loss identifies a subgroup with a more aggressive tumor phenotype, even when adjusting for age, performance status, and treatment type.

TTF-1 and PD-L1 expression

We observed a low prevalence of TTF-1⁻ in combination

with high PD-L1 expression ($\geq 50\%$), with only 3.9% of TTF-1⁻ patients showing high PD-L1 expression. This low frequency of TTF-1⁻ patients with high PD-L1 expression limits the interpretability of potential interactions between TTF-1 status and PD-L1 expression in our cohort. Due to the small sample size of this subgroup, no firm conclusions can be drawn regarding the prognostic or predictive implications of TTF-1 negativity in the context of high PD-L1 expression. In comparison with our results, Iso *et al.* found no significant differences in PD-L1 expression based on TTF-1 status (13). On the other hand, Nakahama *et al.* observed a higher prevalence of PD-L1 $\geq 50\%$ in TTF-1⁺ patients compared to TTF-1⁻ patients (65% *vs.* 24%), although in lower proportions than in our sample (14). A possible explanation for this lower PD-L1 expression could be related to the findings of Yatabe *et al.* (9), who suggested a distinct origin for adenocarcinomas based on TTF-1 expression. According to their hypothesis, TTF-1⁺ adenocarcinomas originate from the terminal respiratory unit (TRU), which consists of small bronchioles and terminal respiratory cells, while TTF-1⁻ adenocarcinomas may derive from more central lung cells or structures different from the TRU, such as columnar or metaplastic cells (12,15). This difference in cellular origin could explain the more aggressive profile observed in TTF-1⁻ adenocarcinomas, which is associated with a higher frequency of mutations in genes such as *TP53* (9,16). However, this remains a theoretical model, and our study does not provide molecular or histological validation of this hypothesis. Additionally, *KRAS* mutations—particularly the G12C subtype—were observed at a slightly higher frequency in our cohort compared to other published series. This may be explained by the fact that our study exclusively included patients with metastatic disease at diagnosis, a subgroup typically associated with more aggressive tumor behavior. In such cases, *KRAS* mutations are often more prevalent. Nonetheless, the difference in frequency was modest and remains consistent with the expected range in metastatic lung adenocarcinoma, where *KRAS* mutations are generally found in approximately one-third of patients.

Recent molecular studies have suggested that the prognostic implications of TTF-1 negativity may be linked to underlying genetic alterations in NKX2-1, the gene encoding this transcription factor. In a comprehensive genomic and epigenomic analysis, Snyder *et al.* (2013) demonstrated that NKX2-1 loss-of-function alterations, including homozygous deletions and methylation silencing, are enriched in poorly differentiated lung adenocarcinomas

with aggressive features, and are associated with reduced TTF-1 protein expression (17). Furthermore, Saito *et al.* (2009) found that NKX2-1-deficient tumors display a unique transcriptomic signature, including epithelial-mesenchymal transition (EMT) activation and loss of alveolar differentiation, which may contribute to therapeutic resistance and early metastatic dissemination (15,18). Complementing these findings, He *et al.* (2024) identified NKX2-1 inactivation as a cooperating event with *TP53* and *KRAS* mutations in preclinical models, promoting a dedifferentiated state and decreased immune cell infiltration (19). Taken together, these studies provide biological support for the clinical observations reported in our cohort, where TTF-1⁻ tumors exhibited more aggressive dissemination patterns, lower response to pemetrexed-based regimens, and significantly worse survival outcomes. Although our study did not perform molecular profiling of NKX2-1, future research should aim to integrate IHC with genomic data to better understand the molecular basis of TTF-1 loss and its prognostic significance in advanced lung adenocarcinoma.

Impact of treatment in TTF-1-negative patients

We observed that patients with low PD-L1 expression who received platinum-based chemo with pemetrexed in combination with pembrolizumab showed notable differences in survival based on TTF-1 expression. TTF-1⁺ patients had significantly better OS, with a median of 21 months (95% CI: 17.0–24.9), compared to 13 months (95% CI: 5.5–20.5) in TTF-1⁻ patients ($P=0.01$). PFS was also better in TTF-1⁺ patients, with a median of 13 months (95% CI: 8.8–17.2) compared to 10 months (95% CI: 5.1–14.9) in TTF-1⁻ patients; however, this difference did not reach statistical significance ($P=0.11$).

These results suggest that the platinum-pemetrexed doublet in combination with ICI may not be the most effective option for improving survival in TTF-1⁻ patients, who exhibit more aggressive and less differentiated histological characteristics. It is necessary to consider alternative treatments or personalized approaches for this patient population.

Our findings are consistent with previous studies. Frost *et al.* reported an OS of 4.1 months in TTF-1⁻ patients treated with platinum-pemetrexed compared to 8.0 months in those treated with pemetrexed-free regimens ($P=0.001$). Additionally, PFS was significantly longer in patients without pemetrexed (3.6 *vs.* 6 months, $P=0.001$). These data

highlight the limited effectiveness of platinum-pemetrexed in this subpopulation, particularly in the absence of ICI (11). In a similar context, Iso *et al.* (2023) analyzed 14 TTF-1⁺ patients treated with chemo and ICI, reporting an OS of 32.3 months (95% CI: 3.19–61.41) (13). Within this group, patients who received platinum-pemetrexed-pembrolizumab had an OS of 11.7 months and a PFS of 7.1 months, while those treated with carboplatin-paclitaxel-bevacizumab-atezolizumab (CBDCA-PTX-BEV-ATZ) showed a median OS that was not reached and a PFS of 22.5 months (15). This suggests that the observed benefit may depend on the specific Chemo-ICI regimen used (13). Nishioka *et al.* (2024) also reported encouraging results in TTF-1⁺ patients treated with different chemo-ICI regimens, with a median OS not reached (95% CI: 21.1–NA) and a PFS of 15.5 months (20). Although they did not find significant differences between TTF-1⁺ and TTF-1[−] patients treated with chemo-ICI, the study highlights the heterogeneity of outcomes depending on the specific regimen. Finally, Uhlenbruch showed that TTF-1⁺ patients treated with chemo-ICI (N=23) had significantly worse PFS compared to TTF-1[−] patients (N=41), with 3 *vs.* 9 months, respectively (P=0.001) (18). The lack of specification of the regimen used limits direct interpretation, but the overall impact of TTF-1 expression appears consistent with other studies showing a poorer prognosis in TTF-1[−] patients. Given the limited efficacy of platinum-pemetrexed combinations observed in TTF-1[−] patients, and their more aggressive and less differentiated histological profile, it is plausible that this subgroup might benefit from alternative chemotherapy regimens, such as platinum-paclitaxel, which are more commonly used in squamous histology. Although no patients in our cohort were treated with this regimen, this hypothesis merits further investigation.

We observed a higher proportion of bone metastases (72.2% *vs.* 42.4%, P=0.02) and adrenal metastases (38.9% *vs.* 18.8%, P=0.053) in TTF-1[−] patients, although significance was not reached for adrenal metastases. Regarding CNS involvement, no TTF-1[−] patients presented with brain metastases, compared to 17.8% of TTF-1⁺ patients. These results are consistent with those reported by Frost *et al.*, who also observed a higher frequency of adrenal and bone metastases in the TTF-1[−] Group (11). These differences in the distribution of metastases suggest that TTF-1[−] patients exhibit a distinct and potentially more aggressive pattern of dissemination, which could influence the selection of treatment strategies and clinical management.

Our findings support the need for a more refined

histomolecular stratification in metastatic lung adenocarcinoma. Recent work by Désage *et al.* has proposed a more clinically applicable classification that integrates histopathological features, oncogenic mutations, and tumor microenvironment characteristics, including immune cell composition and DNA methylation profiles (21). Such approaches might help identify distinct subgroups of patients—such as TTF-1[−] tumors harboring *KRAS* or *TP53* mutations—with poorer prognoses and potential resistance to immunotherapy. Incorporating these multidimensional data into clinical decision-making may guide the selection of more effective, personalized treatment strategies beyond current PD-L1-based models.

A comparative summary of results from various studies analyzing the impact of treatment in lung adenocarcinoma patients based on PD-L1 expression can be found in Table 4.

This study presents several potential biases inherent to its retrospective design. The data comes from clinical databases of a single institution, which limits the generalizability of the results. Moreover, the quality and availability of clinical data may have influenced the results, as some records could be incomplete or inaccurate. The lack of randomization also implies a higher risk of confounding bias, as the impact of unobserved variables could not be fully controlled.

However, it is important to note that the study was conducted within the Spanish National Health System, which provides universal and free access to oncologic treatments. This ensured equitable access to the best available therapies during the study period, minimizing variability related to treatment availability or socioeconomic status.

Importantly, data on *STK11* and *KEAP1* mutations were not routinely available during the study period, despite their known relevance in predicting response to immunotherapy. Another limitation of this study is the presence of missing data in some clinical and molecular variables. We addressed this by performing a variable-by-variable exclusion approach in the corresponding analyses, including only patients with available information for each variable. While the proportion of missing data was low and unlikely to have substantially impacted the results, we acknowledge that the absence of imputation methods may have reduced the robustness of some subgroup comparisons. Additionally, specific data regarding treatment modifications, such as dose reductions, delays, or early discontinuations, were not consistently recorded in the clinical databases used. As a result, we could not assess how these variations might have influenced survival outcomes. Although all patients received treatment in accordance with standard clinical practice,

Table 4 Review of available studies on OS and PFS in lung adenocarcinoma patients based on TTF-1 expression

Study	Year	Patients	Treatment regimen	OS (months)	OS P value	PFS (months)	PFS P value
Nakahama (14)	2022	TTF-1 ⁺ (N=83)	ICI (pembrolizumab, nivolumab or ATZ)	18.2	0.041	5.4	<0.001
		TTF-1 ⁻ (N=25)		8.0		1.6	
Iso (13)	2023	TTF-1 ⁺ (N=45)	Chemo-ICI [†]	18.9 (14.02–23.78)	0.78	9.6	0.14
		TTF-1 ⁻ (N=14)		32.3 (3.19–61.41)		9.9	
		TTF-1 ⁺ (N=4)	Platinum-Peme-Pembro	11.7	NA	7.1	NA
		TTF-1 ⁻ (N=4)	CBDCA/nab-PTX/ICI	7.4		8.2	
		TTF-1 ⁻ (N=6)	CBDCA/PTX/BEV/ATZ	NR		22.5	
		TTF-1 ⁺ (N=40)	ICI	17.5	0.15	4.5	0.088
		TTF-1 ⁻ (N=18)		15.6		3.8	
Frost (11)	2020	TTF-1 ⁺ (N=235)	Pemetrexed based chemo	12.1	0.001 [§]	5.4	0.001 [§]
		TTF-1 ⁻ (N=58)		4.1		3.6	
		TTF-1 ⁺ (N=155)	Non-pemetrexed based [‡]	12.3		6.8	
		TTF-1 ⁻ (N=81)		8		6	
Moeller (22)	2022	TTF-1 ⁺ (N=119)	NA [§]	8.4	0.27	6.5	0.16
		TTF-1 ⁻ (N=35)		5.8		4.6	
Park (23)	2019	TTF-1 ⁺ (N=27)	Chemotherapy	19.3	<0.001	4.9	0.004
		TTF-1 ⁻ (N=59)		5.8		3.0	
Schilsky (24)	2017	TTF-1 ⁺ (N=249)	Pemetrexed based chemo	16.0	ND	5.7	ND
		TTF-1 ⁻ (N=69)		8.5		3.1	
		TTF-1 ⁺ (N=39)	Non-pemetrexed based	14.2		3.4	
		TTF-1 ⁻ (N=11)		9.3		2.4	
Uhlenbruch (18)	2024	TTF-1 ⁺ (N=40)	ICI	NA	NA	18	0.004
		TTF-1 ⁻ (N=26)				5	
		TTF-1 ⁺ (N=41)	Chemo-ICI	NA		9	0.001
		TTF-1 ⁻ (N=23)				3	
Nishioka (20)	2024	TTF-1 ⁺ (N=120)	Pembrolizumab [#]	29.9	0.74	6.8	0.51
		TTF-1 ⁻ (N=46)		21.8		4.9	
		TTF-1 ⁺ (N=75)	Chemo-ICI	NR (42.6–NA)	0.62	20.5	0.78
		TTF-1 ⁻ (N=25)		NR (21.1–NA)		15.5	

[†], includes patients treated with platinum/pemetrexed/pembrolizumab, CBDCA/nab-paclitaxel/immunotherapy, and CBDCA/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab. CBDCA stands for carboplatin. [‡], in the non-pemetrexed regimen, it includes combinations of platinum with gemcitabine, taxane, vinorelbine, and other regimens. [§], P value compares TTF-1-negative groups only. [§], includes patients treated with chemotherapy, immunotherapy, chemo-immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors, radiotherapy, and supportive care. [#], chemo-immunotherapy includes platinum (cisplatin or carboplatin)/pemetrexed/pembrolizumab, platinum (cisplatin or carboplatin)/nab-paclitaxel/pembrolizumab, carboplatin/paclitaxel/bevacizumab/atezolizumab, and carboplatin/nab-paclitaxel/atezolizumab regimens. ATZ, atezolizumab; BEV, bevacizumab; CBDCA, carboplatin; ICI, immune checkpoint inhibitor; NA, not available; ND, not calculated; NR, not reached; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PTX, paclitaxel.

this lack of granularity represents another limitation of the study. Furthermore, the relatively small size of the TTF-1⁺ subgroup reflects its lower prevalence in advanced-stage disease and represents a limitation of this study. Moreover, the sample size is relatively small in some subgroups, which could limit the statistical significance of the findings. Finally, although the median follow-up duration was adequate to capture survival outcomes in most patients, we acknowledge that longer follow-up may provide a more complete understanding of late events such as delayed progression, long-term survival, or late treatment-related toxicities—particularly in high-risk subgroups. Future studies with extended follow-up periods will be important to confirm the durability of these findings.

Conclusions

The present study highlights the significant prognostic impact of TTF-1 negativity in patients with stage IV lung adenocarcinoma and low PD-L1 expression treated with platinum-pemetrexed-pembrolizumab. TTF-1⁺ patients showed significantly worse OS and PFS, suggesting that TTF-1 could serve as an important prognostic marker in this population.

While our findings suggest that the standard platinum-pemetrexed-pembrolizumab regimen may be less effective in TTF-1⁺ patients, further research is needed to determine whether alternative chemotherapy strategies could offer improved outcomes. Future prospective studies should investigate whether TTF-1 expression could help refine risk stratification and guide treatment decisions in advanced lung adenocarcinoma.

Acknowledgments

None.

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the REMARK reporting checklist. Available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-2025-65/rc>

Data Sharing Statement: Available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-2025-65/dss>

Peer Review File: Available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-2025-65/prf>

Funding: None.

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-2025-65/coif>). The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Salamanca University Hospital Complex (No. 2022-10-1155), and informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229-63.
2. Sabbula BR, Gasalberti DP, Mukkamalla SKR, et al. Squamous Cell Lung Cancer. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
3. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
4. Gridelli C, Ardizzoni A, Barberis M, et al. Predictive biomarkers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: results from an Experts Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6:373-86.
5. Yu Y, Zeng D, Ou Q, et al. Association of Survival and Immune-Related Biomarkers With Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-

- analysis and Individual Patient-Level Analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e196879.
6. Araghi M, Mannani R, Heidarnajad Maleki A, et al. Recent advances in non-small cell lung cancer targeted therapy; an update review. *Cancer Cell Int* 2023;23:162.
 7. Lazzaro D, Price M, de Felice M, et al. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991;113:1093-104.
 8. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1/Nkx2.1/TTF1) gene regulation in the lung. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:27-35.
 9. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002;26:767-73.
 10. Stenhouse G, Fyfe N, King G, et al. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57:383-7.
 11. Frost N, Zhamurashvili T, von Laffert M, et al. Pemetrexed-Based Chemotherapy Is Inferior to Pemetrexed-Free Regimens in Thyroid Transcription Factor 1 (TTF-1)-Negative, EGFR/ALK-Negative Lung Adenocarcinoma: A Propensity Score Matched Pairs Analysis. *Clin Lung Cancer* 2020;21:e607-21.
 12. Da Cruz V, Yvorel V, Casteillo F, et al. Histopathological subtyping is a prognostic factor in stage IV lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2020;147:77-82.
 13. Iso H, Hisakane K, Mikami E, et al. Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) expression and the efficacy of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and cytotoxic chemotherapy in non-squamous non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* 2023;12:1850-61.
 14. Nakahama K, Kaneda H, Osawa M, et al. Association of thyroid transcription factor-1 with the efficacy of immune-checkpoint inhibitors in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* 2022;13:2309-17.
 15. Saito RA, Watabe T, Horiguchi K, et al. Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor-beta-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res* 2009;69:2783-91.
 16. Sumiyoshi S, Yoshizawa A, Sonobe M, et al. Non-terminal respiratory unit type lung adenocarcinoma has three distinct subtypes and is associated with poor prognosis. *Lung Cancer* 2014;84:281-8.
 17. Snyder EL, Watanabe H, Magendantz M, et al. Nkx2-1 represses a latent gastric differentiation program in lung adenocarcinoma. *Mol Cell* 2013;50:185-99.
 18. Uhlenbruch M, Krüger S. Effect of TTF-1 expression on progression free survival of immunotherapy and chemo-/immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2024;150:394.
 19. He H, Bell SM, Davis AK, et al. PRDM3/16 regulate chromatin accessibility required for NKX2-1 mediated alveolar epithelial differentiation and function. *Nat Commun* 2024;15:8112.
 20. Nishioka N, Kawachi H, Yamada T, et al. Unraveling the influence of TTF-1 expression on immunotherapy outcomes in PD-L1-high non-squamous NSCLC: a retrospective multicenter study. *Front Immunol* 2024;15:1399889.
 21. Désage AL, Picot T, Forest F. Towards a clinically applicable histomolecular classification of lung adenocarcinomas? *Transl Lung Cancer Res* 2023;12:953-6.
 22. Moeller M, Schaedlich F, Schuette W. Retrospective Data Analysis of Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With or Without KRAS-Mutation or TTF1-Expression. *Cancer Control* 2022;29:10732748221126949.
 23. Park JY, Jang SH, Kim HI, et al. Thyroid transcription factor-1 as a prognostic indicator for stage IV lung adenocarcinoma with and without EGFR-sensitizing mutations. *BMC Cancer* 2019;19:574.
 24. Schilsky JB, Ni A, Ahn L, et al. Prognostic impact of TTF-1 expression in patients with stage IV lung adenocarcinomas. *Lung Cancer* 2017;108:205-11.

Cite this article as: Posado-Domínguez L, Olivares-Hernández A, Morchón-Araujo D, Figuero-Perez L, Bellido-Hernández L, Corvo-Felix L, Roldan-Ruiz J, San Miguel I, Fonseca-Sanchez E, Del Barco-Morillo E. Prognostic impact of negative TTF-1 biomarker in metastatic lung adenocarcinoma treated with chemo-immunotherapy: a retrospective cohort study. *Transl Lung Cancer Res* 2025;14(7):2494-2508. doi: 10.21037/tlcr-2025-65

RESUMEN EN CASTELLANO

Introducción: La relevancia pronóstica de la expresión de TTF-1 en el adenocarcinoma pulmonar avanzado puede ser un factor importante para optimizar las estrategias de tratamiento. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el impacto de la negatividad de TTF-1 en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con adenocarcinoma pulmonar en estadio IV y baja expresión de PD-L1 tratados con platino–pemetrexed–pembrolizumab.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 155 pacientes con adenocarcinoma pulmonar en estadio IV y expresión de PD-L1 <50%. Los pacientes fueron estratificados según la expresión de TTF-1. El análisis primario de supervivencia se centró en 64 pacientes que recibieron quimioterapia con platino–pemetrexed en combinación con pembrolizumab en primera línea. Se evaluaron la SG y la SLP mediante curvas de Kaplan-Meier y regresión de Cox multivariante.

Resultados: Entre los pacientes tratados con platino–pemetrexed–pembrolizumab, los pacientes TTF-1 negativos mostraron una SG significativamente más corta y una SLP numéricamente inferior en comparación con los pacientes TTF-1 positivos. La mediana de SG fue de 13 meses en pacientes TTF-1 negativos y de 21 meses en los TTF-1 positivos ($P=0,01$). La mediana de SLP fue de 10 frente a 13 meses, respectivamente ($P=0,11$). En la cohorte global, la negatividad para TTF-1 se asoció de manera independiente con un aumento de 2,3 veces en el riesgo de mortalidad (hazard ratio = 2,288; intervalo de confianza del 95%: 1,073–4,879; $P=0,03$).

Conclusiones: La negatividad de TTF-1 constituye un factor pronóstico adverso independiente en pacientes con adenocarcinoma pulmonar en estadio IV y baja expresión de PD-L1. Las diferencias observadas en supervivencia sugieren que el régimen platino–pemetrexed–pembrolizumab puede ser menos eficaz en pacientes TTF-1 negativos, lo que plantea la necesidad de explorar estrategias alternativas en este subgrupo de alto riesgo.



Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 $\geq 50\%$

Alejandro Olivares-Hernández^{1,2,3}[^], Luis Posado-Domínguez^{1,2}, Juan Carlos Redondo-González^{1,2}, Laura Corvo-Félix^{1,2}, Lorena Bellido Hernández^{1,2,3}, Emilio Fonseca-Sánchez^{1,2,3}, Edel del Barco-Morillo^{1,2,3}

¹Thoracic Oncology Unit, Department of Medical Oncology, University Hospital of Salamanca (CAUSA), Salamanca, Spain; ²Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; ³Faculty of Medicine, University of Salamanca (USAL), Salamanca, Spain

Contributions: (I) Conception and design: A Olivares-Hernández, L Posado-Domínguez; (II) Administrative support: E Fonseca-Sánchez, E del Barco-Morillo; (III) Provision of study materials or patients: JC Redondo-González, L Corvo-Félix, L Bellido Hernández; (IV) Collection and assembly of data: A Olivares-Hernández, L Posado-Domínguez, JC Redondo-González, L Corvo-Félix; (V) Data analysis and interpretation: A Olivares-Hernández, L Posado-Domínguez; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Alejandro Olivares-Hernández, MD, PhD. Thoracic Oncology Unit, Department of Medical Oncology, University Hospital of Salamanca (CAUSA), Paseo de San Vicente, 182, 37007, Salamanca, Spain; Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain; Faculty of Medicine, University of Salamanca (USAL), Salamanca, Spain. Email: aolivares@saludcastillayleon.es; Luis Posado-Domínguez, MD. Thoracic Oncology Unit, Department of Medical Oncology, University Hospital of Salamanca (CAUSA), Paseo de San Vicente, 182, 37007, Salamanca, Spain; Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. Email: lposadod@saludcastillayleon.es.

Background: Platinum-based therapies for patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) have classically provided overall survival (OS) rates of six to nine months and objective response rates (ORRs) of 20–30%. Whether prior immunotherapy determines a different response to platinum is currently unknown. This study aimed to analyse the current response characteristics to platinum as a second-line treatment for advanced NSCLC (PD-L1 $\geq 50\%$) after first-line immunotherapy.

Methods: This retrospective study was conducted at the University Hospital of Salamanca (CAUSA) between 2016 and 2023 with patients who had advanced NSCLC (PD-L1 $\geq 50\%$) treated with second-line platinum-based therapies after immunotherapy (without mutations in *EGFR*, *ALK* or *ROS1* and with Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 during the first- and second-line treatments). Survival and response correlation analyses (Kaplan-Meier and log rank tests in SPSS v. 25) were performed. Subsequently, the results were compared with historical cohorts (PubMed, COCHRANE, ScienceDirect, Embase, and the clinical trial registry) who had received platinum-based therapies for advanced NSCLC.

Results: Seventeen patients were analysed (11 male and 6 female). Their median age was 67 years (interquartile range, 50–77 years). Fifteen patients (88.2%) were smokers or former smokers. The patients' main histology was adenocarcinoma (9 patients, 52.9%). All first-line treatments applied pembrolizumab (median dose: 12 cycles). Second-line platinum-based therapy achieved OS of 25 months (95% CI: 7–45 months) and progression-free survival (PFS) of 6 months (95% CI: 2.5–95 months). The ORR was 47.1% [seven patients with a partial response (PR) and one patient with a complete response (CR)]. Of the patients with PRs or CRs, 75% were treated with platinum plus pemetrexed. The one-year survival rate was 58.8%. The historical OS for first-line platinum-based doublets is 7 to 12 months, with PFS of three to five months and an ORR of 17–30%.

Conclusions: The current response to second-line platinum-based therapies for patients with advanced NSCLC after immunotherapy appears to achieve favourable response rates and be an optimal treatment after

[^] ORCID: 0000-0003-1992-6105.

progression to immunotherapy. Prior immunotherapy appears to enhance these patients' platinum response, though future confirmatory studies are necessary.

Keywords: Platinum-based therapies; non-small-cell lung cancer (NSCLC); second-line treatment; immunotherapy

Submitted Jun 16, 2024. Accepted for publication Sep 04, 2024. Published online Oct 24, 2024.

doi: 10.21037/tlcr-24-513

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-24-513>

Introduction

According to the World Health Organization (WHO), lung cancer is currently the leading cancer in terms of its incidence and mortality worldwide, accounting for over 2.4 million diagnoses per year and 1.8 million deaths (1). Of lung cancer diagnoses, 80–85% indicate non-small-cell lung cancer (NSCLC), which the introduction of immunotherapy has revolutionised in recent years (2).

The current treatments for advanced or metastatic NSCLC without driver mutations are generally based on first-line chemo-immunotherapy targeting tumours with PD-L1 expression <50% and immunotherapy if PD-L1 ≥50% (3). Alongside immunotherapy, the other key pillar of lung cancer treatment is platinum. Several clinical trials in the 1980s demonstrated platinum's superiority over the best supportive care (BSC); cisplatin monotherapy was the initial standard treatment, followed by combinations (4). While combinations with etoposide or vinblastine were the most widely used in the United States, the combination of cisplatin with vindesine was the most standard in Europe.

Later, in the 1990s, the appearance of drugs such as paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine or irinotecan led to the new combinations that are mostly used today alongside immunotherapy (5).

Platinum-based therapies for advanced NSCLC have classically provided overall survival (OS) rates of six to nine months and objective response rates (ORRs) of 20–30% (6). However, whether these rates remain steady due to the use of platinum doublets after immunotherapy for advanced NSCLC is currently unknown (*Figure 1*). One of the most important studies in this field was by Park *et al.* (7). It showed an increase in classical responses to chemotherapy after treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors (ORR: 66.7% through platinum doublet therapy).

The mechanism through which chemotherapy appears to lead to an increased response after immunotherapy is unknown. Several mechanisms have been proposed as the main causes of immunosuppressive cells decreasing in the tumour microenvironment, such as myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) or regulatory T-cells (8,9). Therefore, chemotherapy—especially platinum-based chemotherapy—seems to be the most reasonable option for patients with advanced NSCLC who have progressed to first-line immunotherapy (PD-L1 ≥50%) despite the lack of studies in this regard.

This study aimed to analyse the current characteristics of responses to platinum as a second-line treatment for advanced NSCLC (PD-L1 ≥50%) after first-line immunotherapy. We present this article in accordance with the STROBE reporting checklist (available at <https://tlcr.amegroups.com/article/view/10.21037/tlcr-24-513/rc>).

Methods

Data source and cohort construction

This prospective study was conducted with a population registered through the data system of the University

Highlight box

Key findings

- The efficacy of platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer (NSCLC) in the post-immunotherapy era is similar to that in the pre-immunotherapy era, although the data suggest a possibly greater effect.

What is known and what is new?

- Platinum-based therapies have first-line efficacy both alone and in combination with immunotherapy.
- Platinum-based therapies after first-line immunotherapy in advanced NSCLC are equally effective in second-line as in first-line.

What is the implication, and what should change now?

- Current treatment guidelines using second-line platinum therapies after immunotherapy appear to be the correct treatment sequence.

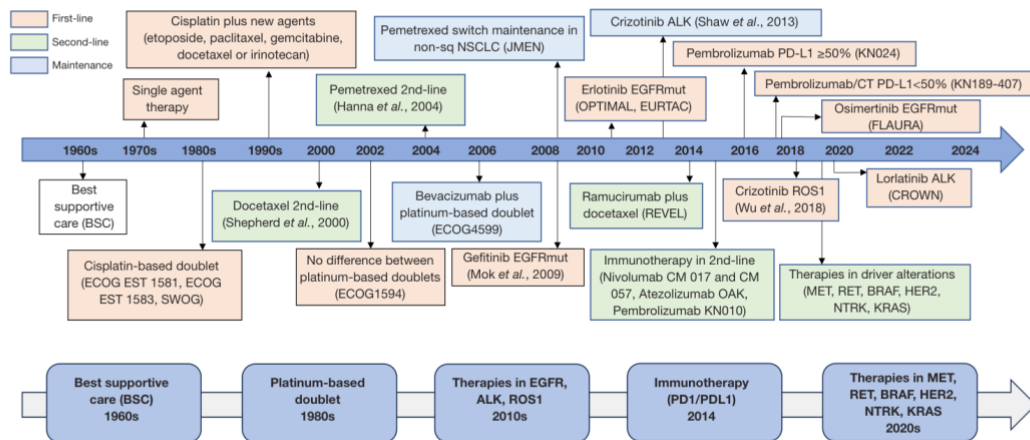


Figure 1 Development of therapies in advanced or metastatic NSCLC from the early 1960s to the present day. CM, CheckMate; *EGFR*mut, *EGFR* mutated; KN, KEYNOTE; non-sq NSCLC, non-squamous non-small-cell lung cancer.

Hospital of Salamanca (Salamanca, Spain). The patient cohort was established through hospital discharge records collected between January 1, 2016, and December 31, 2023. Patients who had been diagnosed with NSCLC (PD-L1 $\geq 50\%$) and treated with second-line platinum-based therapies after immunotherapy were selected. The collected data were provided by the Department of Medical Oncology of the University Hospital of Salamanca. They comprised patients' age (years), sex, toxic habits (smoking and alcohol use), tumour (location, stage, histology, oncological treatment, type of immunotherapy, doses of immunotherapy, type of platinum therapy, doses of platinum therapy and toxicity), general condition [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale], OS and progression-free survival (PFS) after tumour diagnosis (months), date of death and better response through immunotherapy (RECIST1.1) and toxicity (CTCAE v. 4.0). The patients selected for the study had been treated at the Department of Medical Oncology at the University Hospital of Salamanca, and their treatment until the time of the study's data analysis was considered. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study's research protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Salamanca (PI 2022 10 1155) and informed consent was taken from all the patients.

Inclusion and exclusion criteria

The study's patient inclusion criteria were as follows:

- ❖ Age ≥ 18 years, diagnosis with advanced or metastatic NSCLC, and agreement to study inclusion, as well as a signature indicating informed consent.
- ❖ Expression of PD-L1 $\geq 50\%$ in a tumour or immune cells.
- ❖ First-line immunotherapy monotherapy treatment with current European Medicines Agency approval (pembrolizumab, atezolizumab or cemiplimab).
- ❖ The absence of previous systemic treatment with chemotherapy for NSCLC.
- ❖ The previously mentioned criteria's inclusion in clinical history records.

The study's patient exclusion criteria were as follows:

- ❖ Prior systemic treatment with chemotherapy for NSCLC (though a prior platinum treatment ≥ 5 years before the initiation of platinum treatment for NSCLC was allowed).
- ❖ First-line treatment with chemo-immunotherapy.
- ❖ The absence of clinical variables required for the study's analysis.

Response, survival and toxicity definitions

- ❖ PFS: time in months from the start of a treatment

(first-line immunotherapy or second-line platinum-based therapy) until the patient progression or was lost to follow-up.

- ❖ OS: time in months from the start of a treatment (first-line immunotherapy or second-line platinum-based therapy) until the patient died or was lost to follow-up.
- ❖ Response Evaluation Criteria for Solid Tumours (RECIST v1.1): the response of patients was graded according to four types of response—complete response (CR), partial response (PR), disease stabilisation (SD) and progression (PD).
- ❖ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0): toxicity was measured according to the CTCAE criteria into five toxicity groups, from the lowest grade to the highest grade.

Statistical analysis

The calculations of differences between populations at the epidemiological level were estimated using comparative statistical tests of medians and percentages. Survival rates were calculated in months and expressed as medians with 95% confidence intervals (CIs). Survival was calculated using the Kaplan-Meier method (log rank and the Breslow test) and Cox regression. Given the limited sample and the possibility of a crossover between the survival curves, an *a priori* decision determined to perform two statistical tests (log rank and Breslow). Comparisons were made between platinum-based therapies, not with platinum monotherapy due to the current standard of treatment based on the combination. The study's statistical significance level was established *a priori* at $P < 0.05$. The software used was SPSS, version 28 (IBM, Armonk, NY, USA). The results were expressed using the log rank test except in cases specifically indicated for the Breslow test.

Historic cohorts in platinum-based therapies

Subsequently, results were compared with historical cohorts of platinum-based therapies in advanced NSCLC. The clinical trials collected were selected prior to the introduction of immunotherapy [2014–2015] from those assessing responses to platinum doublets as a first-line treatment for advanced or metastatic NSCLC. The included clinical trials and studies were found by searching several databases: PubMed, COCHRANE, ScienceDirect, Embase, and the clinical trial registry (www.clinicaltrials.gov).

Studies and trials presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and European Society of Medical Oncology (ESMO) conferences were also included. Only studies published before December 31, 2023, were included.

Various text and medical subject heading (MeSH) combinations were used in the search: 'Lung cancer OR lung OR NSCLC', 'Platinum therapies OR platinum-based therapies OR platinum combinations OR platinum' and 'clinical trials OR approved drugs OR review'. Several combinations were used to search the databases: '(Lung Cancer OR NSCLC) "AND" (Platinum therapies OR platinum-based therapies OR platinum combinations OR platinum) "AND/OR" (clinical trials OR approved drugs OR review)'.

Results

General sample characteristics

In total, 17 patients were studied (Table 1). Their mean age was 67 years (interquartile range, 50–77 years). Eleven were male (64.7%), and six were female (35.3%). Fifteen were smokers or ex-smokers (88.2%). The patients' main histology was adenocarcinoma (9 patients, 52.9%), followed by squamous tumours (7 patients, 41.2%). All patients had ECOG scores of 0–1 at the time of the first- and second-line treatments. The most frequent site of metastatic involvement was the bone (8 of 17 patients, 47.1%). Only one patient experienced liver involvement, and one patient experienced central nervous system involvement. At the time of the study's data analysis, 9 of the 17 patients had died (52.9%).

All the patients were treated with pembrolizumab as a first-line approach (median dose: 12 cycles). The OS for first-line treatment was 41 months (95% CI: 14–68 months), with a PFS of 10 months (95% CI: 8–12 months) and an ORR of 88.2%. Of the patients treated with immunotherapy, five developed immune-related toxicity (29.4%), and three developed toxicity of grade ≥ 2 (17.6%).

Historical cohorts

Different platinum combinations have been studied. From the first combinations with drugs such as vindesine, vinorelbine or etoposide in the 1990s to the later ones with next generation drugs such as docetaxel or pemetrexed in the 2000s have demonstrated their efficacy *vs.* monotherapy

Table 1 General characteristics of the sample

Variables	Overall sample	Platinum-pemetrexed	Platinum-paclitaxel	Platinum monotherapy
Number of patients	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
Age, years	67 (50–77)	67 (50–73)	67.5 (64–76)	68 (68–77)
Sex (male/female)	11/6 (64.7%/35.3%)	5/5 (50%/50%)	3/1 (75%/25%)	3/0 (100%/0%)
Smokers/never smokers	15/2 (88.2%/11.8%)	8/2 (80%/20%)	4/0 (100%/0%)	3/0 (100%/0%)
Drinkers/never drinkers	5/12 (29.4%/70.6%)	3/7 (30%/70%)	1/3 (25%/75%)	1/2 (33.3%/66.7%)
Histology (ADC)	9 (52.9%)	7 (70%)	0 (0%)	2 (66.7%)
Metastases localization				
Lung	5 (29.4%)	4 (40%)	1 (25%)	0 (0%)
Pleura	3 (17.6%)	1 (10%)	2 (50%)	0 (0%)
Bone	8 (47.1%)	4 (40%)	2 (50%)	2 (66.7%)
Liver	1 (5.9%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Adrenal	3 (17.6%)	2 (20%)	0 (0%)	1 (33.3%)
CNS metastases	1 (5.9%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
EGFR/ALK mutations	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PD-L1 (≥50%)	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
ECOG (0–1)	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
First-line treatment (pembrolizumab)	17 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
First-line median doses	12 (1–35)	12 (3–35)	12 (1–19)	12 (4–12)
Immunotoxicity				
Any grade	5 (29.4%)	3 (30%)	2 (50%)	0 (0%)
Grade ≥2	3 (17.6%)	1 (10%)	2 (50%)	0 (0%)

Data are presented as number of patients (%) or median (interquartile range). ADC, adenocarcinoma; CNS, central nervous system; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

or BSC. The median number of patients in the clinical trials, all of them phase 3, was 403 patients (range, 135–1,218). The different studies analyzed present an OS between 7.2–12.5 months and an ORR 12.5–43.7%. The clinical trials that evaluated chemotherapy triplets did not demonstrate a survival or response benefit over platinum doublets. The main studies that evaluated the differences between platinum combinations found no difference between them with similar ORR and OS from previous studies (16–32% and 7.4–9.9 months respectively).

Second-line platinum-based therapy

The treatment most commonly used in combination with platinum was pemetrexed (10 of 17 patients, 58.8%),

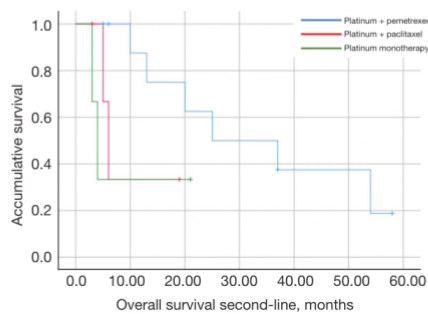
followed by paclitaxel (23.5%). Of the 17 patients, five used cisplatin (29.4%), and 12 used carboplatin (70.6%). Platinum monotherapy was used for three of the 17 patients (carboplatin in all cases, 17.6%). The median number of cycles administered, including pemetrexed maintenance, was 6 (IQR, 2–64). The OS was 25 months (95% CI: 7–45 months), with a PFS of 6 months (95% CI: 2.5–95 months) and an ORR of 47.1% (seven patients with a PR and one patient with a CR). Of the patients with a PR or CR, 75% were treated with platinum plus pemetrexed. The one-year survival rate was 58.8%, and the two-year survival rate was 29.4%.

A comparison of treatment regimens (Table 2) revealed an OS of 25 months for patients treated with platinum plus pemetrexed (95% CI: 1.5–48.5 months), a PFS of

Table 2 Overall results of platinum-based therapies in advanced or metastatic NSCLC after first-line immunotherapy

Regimen	Patients	OS (m)	PFS (m)	ORR (%)	1-year survival (%)	Toxicity (grade ≥ 2 , %)	P value
Platinum + pemetrexed	10	25	7	60	70	20	0.03*
Platinum + paclitaxel	4	6	3	50	25	25	
Carboplatin monotherapy	3	4	3	33.4	33.4	33.4	
Global	17	25	6	47.1	58.8	23.5	

*, Breslow test. NSCLC, non-small-cell lung cancer; m, months; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; ORR, objective response rate.

**Figure 2** Kaplan-Meier curve of overall survival for the different second-line platinum-based therapies arms.

7 months (95% CI: 0–16.5 months) and an ORR of 60%. For the platinum plus paclitaxel combination, the OS was 6 months (95% CI: 4.5–7.5 months), the PFS was 3 months (95% CI: 0–6 months) and the ORR was 50%. For platinum monotherapy, the OS was 4 months (95% CI: 2.5–5.5 months) with a PFS of 3 months (95% CI: 0–6 months) and an ORR of 33.4%. A comparison between treatments showed that the combination with pemetrexed was statistically significantly superior to paclitaxel in terms of both OS (log rank test: $P=0.06$; Breslow test: $P=0.03$) and PFS (log rank test: $P=0.02$; Breslow test: $P=0.02$) (Figure 2). The Cox regression showed a hazard ratio (HR) 0.186 (95% CI: 0.025–1.357) for OS and a HR 0.273 (95% CI: 0.065–1.141) for PFS.

In total, six patients developed some form of treatment toxicity (35.3%). Four patients experienced toxicity of grade ≥ 2 (23.5%). Of the patients who developed toxicity, two did so with the combination of pemetrexed (11.8%), one with the paclitaxel combination (5.9%) and one patient with carboplatin monotherapy (5.9%). One patient had to discontinue treatment due to cisplatin hypersensitivity.

Third and subsequent treatment lines

Of the 17 patients who received treatment, nine (53%) received a third-line treatment, and seven received a fourth-line treatment (41.2%). Of the 17 patients who received second-line platinum treatment, only one patient did not progress or died during second-line treatment (5.9%). Of the remaining 16 patients, 9 received a third line (53%) and 7 patients died during treatment (41.2%).

The most-used third-line therapies were docetaxel (three patients, 33.3%), followed by paclitaxel (two patients, 22.2%) and gemcitabine (two patients, 22.2%). For the third-line treatments, the OS was 21 months (95% CI: 0–49 months) with a PFS of four months (95% CI: 1–7 months) and an ORR of 47.1%. None of the patients who received third-line treatments experienced toxicity of grade ≥ 2 .

For the seven patients who received a fourth-line treatment, the most frequently used combination was gemcitabine in monotherapy (five patients, 71.4%). The OS for the fourth-line therapies was four months (95% CI: 0–14 months), the PFS was three months (95% CI: 1.5–4.5) and the ORR was 16.6%. None of the patients who received a fourth-line treatment experienced toxicity of grade ≥ 2 .

Discussion

The treatment sequence for advanced NSCLC after first-line immunotherapy is based on the classic treatment for NSCLC using platinum combinations (10). However, the studies that have examined these therapies have mostly involved patients who had not received any systemic oncologic treatment; therefore, how a previous therapy could influence the response to chemotherapy, particularly with platinum, was unknown. For advanced NSCLC with PD-L1 $\geq 50\%$ treatment is, with few exceptions, based on immunotherapy, whose influence on the immune system

and the tumour microenvironment seems theoretically to cause a greater response to the chemotherapy used in NSCLC (platinum, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine or paclitaxel) (11).

The first studies evaluating platinum-based doublets were performed in the 1980s. The clinical ECOG trial EST 1581, ECOG trial EST 1583 and SWOG trial evaluated more than 1,900 patients, with overall ORRs of 6–31% and a mean OS of 24.5–31 weeks with no statistically significant differences across the studies (12,13). Subsequently, Le Chevalier *et al.* conducted the first study to evaluate platinum doublets with new-generation drugs (14). They studied the efficacy of cisplatin plus vinorelbine *vs.* cisplatin plus vindesine and vinorelbine as monotherapy. From this trial, two important conclusions were drawn for subsequent studies: the combination of cisplatin with a new-generation drug, such as vinorelbine, increased survival and the response among patients, and treatment with platinum doublets exhibited clear superiority to monotherapy using any chemotherapy type.

Subsequently, multiple phase 3 clinical trials were performed between the 1990s and 2000s using different combinations of cisplatin and carboplatin plus drugs such as etoposide, paclitaxel, gemcitabine, docetaxel or irinotecan (14–25) (Table 3). These studies showed a median survival of 7.2–13.4 months and an ORR of 12.5–43.7%. The one-year survival ranged from 25% to 43%. Especially relevant due to its number of patients was the TAX 326 clinical trial, in which 1,218 patients were randomly chosen to receive cisplatin or carboplatin plus docetaxel *vs.* cisplatin plus vinorelbine. The ORR was superior in the docetaxel arm compared to the vinorelbine arm (31.6% *vs.* 24.5%; $P=0.029$). However, the combination with docetaxel did not achieve better survival than vinorelbine (OS: 11.3 *vs.* 10.1 months; two-year survival: 21% *vs.* 14%) (21).

Following these clinical trials, four major studies specifically sought to compare different platinum doublets in patients with advanced NSCLC as a first-line treatment (26–29) (Table 4). Schiller *et al.* (28) conducted the most important of these studies, comparing results for 1,155 patients who received cisplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, cisplatin plus docetaxel or carboplatin plus paclitaxel. In this study, no differences in response rates or survival were observed between across treatment regimens. The patients' ORR was 19% with an OS of 7.9 months and a one-year survival of 33%.

Following these studies, pemetrexed was introduced in combination with platinum (JMDB and JMEN trials).

JMDB was the main study conducted that evaluated the efficacy of the pemetrexed combination *vs.* the gemcitabine combination for 1,725 patients. It showed the first combination's superiority in a subgroup of patients with the non-squamous subtype (11.0 *vs.* 10.1 months; HR: 0.84) and a more favourable toxicity profile. Subsequently, the efficacy of maintenance pemetrexed was evaluated in these patients after their response to four cycles of platinum–pemetrexed doublet, mainly in the JMEN and PARAMOUNT studies. The JMEN trial showed an OS of 13.9 months for pemetrexed maintenance *vs.* 11.0 months for placebo (one-year survival rates of 58% *vs.* 45%). These data were similar to that of the PARAMOUNT study (30) with an OS of 13.9 *vs.* 11.9 months (HR: 0.78; 95% CI: 0.64–0.96). Following these data, for non-squamous NSCLC, the platinum–pemetrexed combination was preferentially established as a first-line treatment in the metastatic setting.

After the previous clinical trials that, for two decades, defined the first-line treatment for advanced NSCLC, no changes were observed until the introduction of immunotherapy. The data on second-line platinum doublets after first-line immunotherapy were, therefore, based on all of these clinical trials. The results of our study show a global OS of 25 months with a PFS of 6 months. Likewise, the one-year survival rate was 58.8%, which shows that, at higher response or PFS rates, the responses are sustainable, or the patients present a preserved general condition such that a third- or fourth-line treatment can be initiated. An important point in our study's data is that the results seem statistically significantly dependent and more favourable for the combination with pemetrexed. Although these data were statistically significant only by Breslow's test, the data suggest that if there were an increase in sample size there would probably be overall statistical significance. Multiple factors influence the longer survival of pemetrexed patients, the first of which is maintenance on monotherapy after combination with platinum. In addition, adenocarcinoma histology, a higher proportion of female patients, younger age and a lower proportion of smokers are known key factors that have influenced the study data.

Overall, these data are superior to those previously obtained, and the previous effect of immunotherapy with consequent alterations in the antitumor immune system and tumour microenvironment likely influenced these data. The usefulness, for example, of angiogenesis inhibitors together with immunotherapy is already known and studied, there being a synergistic effect between both therapies both in combination and sequentially (31,32).

Table 3 Main studies with platinum-based therapies in advanced or metastatic NSCLC

Study	Year	Phase	Patients	Regimen	Response rate (%)	Median OS (m)
Le Chevalier (14)	1994	3	612	Vinorelbine	14	7.2
				Cisplatin + vindesine	19	7.4
				Cisplatin + vinorelbine	30	9.3
Bonomi (15)	1997	3	599	Cisplatin + etoposide	12.5	7.6
				Cisplatin + paclitaxel	25	9.5
				Cisplatin + paclitaxel + G-CSF	28	10.1
Giaccone (16)	1998	3	332	Cisplatin + teniposide	28	9.9
				Cisplatin + paclitaxel	41	9.7
Belani (17)	1998	3	369	Cisplatin + etoposide	14	9.9
				Carboplatin + paclitaxel	22	9.5
Crinò (18)	1999	3	307	Mitomycin + ifosfamide + cisplatin	28	8.8
				Cisplatin + gemcitabine	40	8.1
Cardenal (19)	1999	3	135	Cisplatin + etoposide	22	7.2
				Cisplatin + gemcitabine	41	8.7
Kelly (20)	2001	3	408	Cisplatin + vinorelbine	27	8
				Carboplatin + paclitaxel	27	8
Fossella (21)	2003	3	1,218	Platinum + docetaxel	31.6	11.3
				Cisplatin + vinorelbine	24.5	10.1
Negoro (22)	2003	3	398	Cisplatin + irinotecan	43.7	12.5
				Cisplatin + vindesine	31.7	11.4
				Irinotecan	20.5	11.5
Kubota (23)	2004	3	311	Cisplatin + docetaxel	37	11.3
				Cisplatin + vindesine	21	9.6
Scagliotti (JMDB) (24)	2008	3	1725	Cisplatin + pemetrexed	30.6	10.3 (non-sq 11.0)
				Cisplatin + gemcitabine	28.2	10.3 (non-sq 10.3)
Ciuleanu (JMEN) (25)	2009	3	663	Platinum + pemetrexed (maintenance)	–	13.4
				Platinum + pemetrexed	–	10.6

NSCLC, non-small-cell lung cancer; OS, overall survival; m, months; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; non-sq, non-squamous.

However, with chemotherapy, this synergy or potentiating effect has not been demonstrated and although at a theoretical level there is data in favor of it, new studies are still needed. Some studies have tested combinations of therapies with antiangiogenic agents plus chemotherapy plus immunotherapy, such as the IMpower150 clinical trial, although they have not been definitive (33,34).

These findings found in our study can be influenced by multiple factors, such as the fact that immunotherapy has always seemed less effective for squamous carcinomas PD-L1 negative, with practically no difference in OS (5-year OS rate chemo-immunotherapy 10.7% *vs.* chemotherapy 13.1%; HR 0.61–1.13) for PD-L1-negative squamous tumours in the KEYNOTE-407 clinical trial (5-year

Table 4 Major clinical trials comparing the efficacy of combination therapy with cisplatin or carboplatin

Study	Year	Phase	Patients	Regimen	Response rate (%)	Median OS (m)	P value
Klastersky (26)	1990	3	228	Cisplatin + etoposide	27	NA	>0.05
				Carboplatin + etoposide	16		
Rosell (27)	2002	3	618	Cisplatin + paclitaxel	28	9.8	>0.05
				Carboplatin + paclitaxel	25	8.5	
Schiller (28)	2002	3	1,155	Cisplatin + paclitaxel	21	7.8	>0.05
				Cisplatin + gemcitabine	22	8.1	
				Cisplatin + docetaxel	17	7.4	
				Carboplatin + paclitaxel	17	8.1	
Scagliotti (29)	2002	3	612	Cisplatin + gemcitabine	30	9.8	>0.05
				Carboplatin + paclitaxel	32	9.9	
				Cisplatin + vinorelbine	30	9.5	

OS, overall survival; m, months; NA, not available.

update) (35). These data were not statistically significant in OS but were statistically significant in PFS (5-year OS rate chemo-immunotherapy 7.1% *vs.* chemotherapy 6.7%; HR 0.52–0.95), so the data should be treated with caution. Furthermore, pemetrexed can be maintained as a monotherapy after a combination with platinum at a low toxicity; together with other factors, this fact means that adenocarcinomas have a better prognosis than squamous cell carcinomas in both the pre- and post-immunotherapy eras (36). Therefore, platinum chemotherapy may have a greater effect after immunotherapy than before the immunotherapy era.

Importantly, however, our study's limitations should be considered. It involved a retrospective cohort with a limited sample size (17 patients) and the use of historical cohorts that did not allow for the validation of these results. Comparison between patients in our sample with historical cohorts should be taken with caution because of the differences between the target populations of the clinical trials and our analysis. Therefore, no direct statistical analyses have been performed and the data for the efficacy comparison are indirect.

Conclusions

The efficacy of platinum-based chemotherapy for NSCLC in the post-immunotherapy era is similar to that in the pre-immunotherapy era, although the data suggest a possibly

greater effect in terms of both survival and response. Immunotherapy's effect on the immune system may exert a key influence on the subsequent chemotherapy response; therefore, platinum is a second-line treatment with long response options, especially in pemetrexed maintenance. These treatment schemes' use over the years, allowing for prospective real-life studies, will be key to better understanding NSCLC treatment.

Acknowledgments

Funding: None.

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the STROBE reporting checklist. Available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tldr-24-513/rc>

Data Sharing Statement: Available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tldr-24-513/dss>

Peer Review File: Available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tldr-24-513/prf>

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://tldr.amegroups.com/article/view/10.21037/tldr-24-513/coif>). The authors

have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The study's research protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Salamanca (PI 2022 10 1155) and informed consent was taken from all the patients.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024;74:229-63.
- Osmani L, Askin F, Gabrielson E, et al. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol* 2018;52:103-9.
- Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:358-76.
- Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, et al. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;135:196-204.
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. 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;18:2095-103.
- Sirohi B, Ashley S, Norton A, et al. Early response to platinum-based first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer may predict survival. *J Thorac Oncol* 2007;2:735-40.
- Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:106-11.
- Hirata T, Hakoziaki T. Efficacy of second-line chemotherapy after immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2023;15:3554-6.
- Heraudet L, Delon T, Veillon R, et al. Effect of prior immunotherapy on the efficacy of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Thorac Cancer* 2022;13:1391-400.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:497-530.
- Saint-Jean M, Fronteau C, Peuvrel L, et al. Chemotherapy efficacy after first-line immunotherapy in 18 advanced melanoma patients. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e21329.
- Ruckdeschel JC, Finkelstein DM, Ettinger DS, et al. A randomized trial of the four most active regimens for metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:14-22.
- Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1602-13.
- Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-7.
- Bonomi P, Kim K, Kusler J, et al. Cisplatin/etoposide vs paclitaxel/cisplatin/G-CSF vs paclitaxel/cisplatin in non-small-cell lung cancer. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11:9-10.
- Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:2133-41.
- Belani C, Natale R, Lee J, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced and metastatic non-small cell lung cancer

- (NSCLC). *Prom Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998;17: Abstract 1751.
18. Crinò L, Scagliotti GV, Ricci S, et al. Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999;17:3522-30.
 19. Cardenal F, López-Cabrero MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-8.
 20. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. 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;19:3210-8.
 21. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. 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;21:3016-24.
 22. Negoro S, Masuda N, Takada Y, et al. Randomised phase III trial of irinotecan combined with cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2003;88:335-41.
 23. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:254-61.
 24. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. 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;26:3543-51.
 25. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. 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;374:1432-40.
 26. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990;8:1556-62.
 27. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002;13:1539-49.
 28. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
 29. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-91.
 30. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902.
 31. Yoshimura A, Yamada T, Okuma Y, et al. Retrospective analysis of docetaxel in combination with ramucirumab for previously treated non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8:450-60.
 32. Tozuka T, Kitazono S, Sakamoto H, et al. Addition of ramucirumab enhances docetaxel efficacy in patients who had received anti-PD-1/PD-L1 treatment. *Lung Cancer* 2020;144:71-5.
 33. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16:1909-24.
 34. Ma J, Waxman DJ. Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3670-84.
 35. Novello S, Kowalski DM, Luft A, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol* 2023;41:1999-2006.
 36. Wang BY, Huang JY, Chen HC, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146:43-52.

Cite this article as: Olivares-Hernández A, Posado-Domínguez L, Redondo-González JC, Corvo-Félix L, Bellido Hernández L, Fonseca-Sánchez E, del Barco-Morillo E. Response to platinum-based therapies in second-line after immunotherapy in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer PD-L1 ≥50%. *Transl Lung Cancer Res* 2024;13(10):2649-2659. doi: 10.21037/tlcr-24-513

RESUMEN EN CASTELLANO

Introducción: Las terapias basadas en platino para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado han proporcionado clásicamente tasas de supervivencia global (SG) de seis a nueve meses y tasas de respuesta objetiva (TRO) del 20–30%. Se desconoce si la inmunoterapia previa determina una respuesta diferente al platino. Este estudio tuvo como objetivo analizar las características actuales de respuesta al platino como tratamiento de segunda línea en CPNM avanzado (PD-L1 $\geq 50\%$) tras inmunoterapia en primera línea.

Métodos: Este estudio retrospectivo se realizó en el Hospital Universitario de Salamanca (CAUSA) entre 2016 y 2023, con pacientes que presentaban CPNM avanzado (PD-L1 $\geq 50\%$) tratados con terapias basadas en platino en segunda línea tras inmunoterapia (sin mutaciones en EGFR, ALK o ROS1 y con un estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 durante la primera y la segunda línea). Se realizaron análisis de supervivencia y correlación de respuesta (Kaplan-Meier y pruebas de log-rank en SPSS v.25). Posteriormente, los resultados se compararon con cohortes históricas (PubMed, COCHRANE, ScienceDirect, Embase y registros de ensayos clínicos) que habían recibido terapias basadas en platino para CPNM avanzado.

Resultados: Se analizaron 17 pacientes (11 hombres y 6 mujeres). La mediana de edad fue de 67 años (rango intercuartílico, 50–77 años). Quince pacientes (88,2%) eran fumadores o exfumadores. La histología principal fue adenocarcinoma (9 pacientes, 52,9%). Todos los tratamientos de primera línea consistieron en pembrolizumab (mediana: 12 ciclos). La terapia basada en platino en segunda línea alcanzó una SG de 25 meses (IC 95%: 7–45 meses) y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 6 meses (IC 95%: 2,5–95 meses). La TRO fue del 47,1% [siete pacientes con respuesta parcial (RP) y un paciente con respuesta completa (RC)]. De los pacientes con RP o RC, el 75% recibió platino más pemetrexed. La tasa de supervivencia al año fue del 58,8%. Históricamente, la SG para dobles basados en platino en primera línea se sitúa entre 7 y 12 meses, con SLP de tres a cinco meses y TRO del 17–30%.

Conclusiones: La respuesta actual a las terapias basadas en platino en segunda línea para pacientes con CPNM avanzado tras inmunoterapia parece alcanzar tasas de respuesta favorables y constituye un tratamiento óptimo tras la progresión a inmunoterapia. La inmunoterapia previa parece potenciar la respuesta al platino en estos pacientes, aunque son necesarios estudios confirmatorios futuros.



Active treatment at the end of life—importance of palliative care in advanced non-small cell lung cancer: a cohort study

Luis Posado-Domínguez^{1,2^}, Alejandro Olivares-Hernández^{1,2^}, Lorena Bellido-Hernández^{1,2}, María Martín-Galache^{2,3^}, Jonnathan Roldán-Ruíz^{1,2^}, Laura Corvo-Félix^{1,2}, Emilio Fonseca-Sánchez^{1,2,4}, Edel Del Barco-Morillo^{1,2,4}

¹Department of Medical Oncology, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Castilla-León, Spain; ²Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Castilla-León, Spain; ³Department of Pediatric Oncology, Department of Pediatrics, University Hospital of Salamanca, Salamanca, Castilla-León, Spain; ⁴Faculty of Medicine, University of Salamanca, Salamanca, Castilla-León, Spain

Contributions: (I) Conception and design: L Posado-Domínguez, A Olivares-Hernández; (II) Administrative support: E Del Barco-Morillo, E Fonseca-Sánchez; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: L Posado-Domínguez; (V) Data analysis and interpretation: L Posado-Domínguez, A Olivares-Hernández; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Luis Posado-Domínguez, MD; Alejandro Olivares-Hernández, PhD. Department of Medical Oncology, University Hospital of Salamanca, 6^a Floor, Section C, Paseo de San Vicente, 182, 37007 Salamanca, Castilla-León, Spain; Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Castilla-León, Spain. Email: luisposado@usal.es; aolivares@saludcastillayleon.es.

Background: Palliative care focuses on improving the quality of life and comfort of patients in the last stages of their disease by providing relief for pain and other distressing symptoms, and it integrates physical, psychological, and spiritual aspects. The main objective of this study is to assess the impact of palliative care in the administration of active treatment during the last 3 weeks of life of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) and its impact on survival after the last treatment cycle.

Methods: A retrospective study was conducted across two centers, analyzing data from both sites to evaluate outcomes and trends in patient care. It includes 118 deceased patients who had been diagnosed with NSCLC between 1/1/2019 and 30/4/2024. The patients had received at least one cycle of active treatment with chemotherapy, immunotherapy, or both. Patients with druggable mutations in their first line were excluded.

Results: Overall survival (OS) after the last cycle was 56 days in the patients treated by the palliative care unit [95% confidence interval (CI): 41.6–70.4] vs. 27 days for those who were not treated by the unit (95% CI: 19.4–34.5) ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$); hazard ratio (HR) 3.23 (95% CI: 2.01–5.13) ($P < 0.001$). In patients ≥ 75 years old, survival after the last cycle was 47 days (95% CI: 33.9–60.1) vs. 34 days (95% CI: 24.9–43.1) for those < 75 years old ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$). In patients with ECOG 2, the survival after the last cycle was 56 days for those assessed by the palliative care unit (95% CI: 42.9–69.1) vs. 23 days (95% CI: 19.5–26.5) for those who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$). In patients who had been assessed by the palliative care unit, the odds ratio (OR) to receive treatment in the last 3 weeks of life was 0.20 (95% CI: 0.07–0.57) ($P = 0.002$). In patients under 75 years old, the OR was 2.83 (95% CI: 1.03–7.72) ($P = 0.042$).

Conclusions: The assessment by multidisciplinary teams that integrate palliative care doctors has a significant impact on the decision to withhold active treatment over the last 3 weeks of life in patients with advanced NSCLC. The greatest benefit is observed in patients with performance status measured by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 .

Keywords: Palliative; advanced lung cancer; last days of life

[^] ORCID: Luis Posado-Domínguez, 0009-0005-4606-2316; Alejandro Olivares-Hernández, 0000-0003-1992-6105; María Martín-Galache, 0009-0006-3357-3341; Jonnathan Roldán-Ruíz, 0000-0002-4476-5318.

Submitted Jun 22, 2024. Accepted for publication Oct 28, 2024. Published online Jan 16, 2025.

doi: 10.21037/apm-24-97

View this article at: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-24-97>

Introduction

With 30,000 diagnosed cases and 23,300 deaths per year, lung cancer is the fourth most common type of cancer in Spain, and the first one in terms of mortality (1). A high percentage of patients will be diagnosed in advanced stages of the disease in which there is distant involvement (2) and there is a high burden of disease manifested by cough, pleural effusion, respiratory infections, etc. Each new case of lung cancer needs to be assessed by a multidisciplinary team. The choice of treatment is based on the tumor stage, its histology, the molecular markers and the general status of the patient, measured with the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale and/or the Karnofsky Performance Status Score (3). Although there are currently different scales and biomarkers that can help predict the

clinical diagnosis, no consensus has been reached yet to decide the moment in which active treatment should be stopped and symptomatic control optimized (4). According to the indicator proposed by Earle *et al.*, we may refer to “aggressiveness” in oncology when over 10% of the patients receive active treatment over the last 2 weeks of life (5). Suboptimal access to palliative care units is associated with greater aggressiveness in the use of active treatments and a lower quality of life for patients in the last stages of their disease (6). Palliative care focuses on improving the quality of life and comfort of patients in the final stages of their disease, and it attempts to provide relief for pain and other distressing symptoms by integrating physical, psychological, and spiritual aspects (7). It provides a support system that integrates a team of professionals composed of doctors, nurses, psychologists, and social workers, among others (5). Through personalized follow-up, focused on both the patient and their families, and addressing typical symptoms of lung cancer patients such as pain or dyspnea, while also tackling psychosocial and spiritual aspects, there is an improvement in quality of life in the final phase of the oncological disease. Palliative care is useful both when active treatment has been discontinued and also in combination with conventional chemotherapy (8,9). Despite the importance of palliative care in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) management, the impact of palliative care on the administration of active treatment over the last weeks of life remains understudied. The main objective of this study is to assess the impact of palliative care on the administration of active treatment over the last 3 weeks of life of patients with mNSCLC and its impact on survival after the last cycle of treatment. We present this article in accordance with the STROBE reporting checklist (available at <https://apm.amegroups.com/article/view/10.21037/apm-24-97/rc>).

Methods

Study design and patients

This is a retrospective study that includes patients from two hospitals (University Hospital of Salamanca and Montalvos Hospital) within the Salamanca University

Highlight box

Key findings

- Patients under 75 years old have a greater risk of receiving active treatment during the last 3 weeks of life.
- The greatest benefit of palliative care teams is obtained in patients with performance status measured by Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scores 2 and 3.
- An assessment by multidisciplinary teams has a significant impact on the decision to not administer active treatment over the last 3 weeks of life of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

What is known and what is new?

- No consensus has been reached yet to decide the moment in which active treatment should be stopped and symptomatic control optimized. Suboptimal access to palliative care units is associated with greater aggressiveness in the use of active treatments and a lower quality of life for patients in the last stages of their disease.
- In advanced NSCLC, immunotherapy's variable response and toxicity make it challenging to determine when to shift from active treatment to palliative care. The evaluation of patients with an ECOG >2 by palliative care units provides valuable insights into the appropriate timing for discontinuing active treatment in these cases.

What is the implication, and what should change now?

- New markers should be sought that, in the era of immunotherapy, are useful for clinicians in the assessment and treatment decision in patients with advanced NSCLC.

Hospital Complex, located in Salamanca, Castilla y León, Spain. This study was conducted in accordance with the ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki (as revised 2013), ensuring respect for human rights, the safety, and the well-being of the participants. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Salamanca University Hospital Complex under approval number 2022-10-1155, and informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study. It includes adult patients diagnosed with mNSCLC (stage IV) who had received, at least, a first-line of treatment with chemotherapy, either by itself or combined with immunotherapy between January 1, 2019, and April 30, 2024. Patients with druggable mutations that had specific treatment approved by the Food and Drug Administration (FDA) and/or European Medicines Agency (EMA) in the first line of treatment were excluded from the study. Patients with actionable mutations have more specific therapeutic options that are often less toxic than conventional first-line treatments with immunotherapy alone or in combination with chemotherapy. Additionally, these patients tend to be non-smokers or light former smokers, which means they have fewer comorbidities [such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD)] associated with smoking. Moreover, patients with actionable mutations are usually younger, which is generally associated with a better functional status. In some cases, such as with epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutations, there is a predominance of female patients. For all these reasons, given the demographic characteristics of the population we aim to study, we have decided not to include this type of patient in order to improve the quality of the study and ensure that the data obtained are reproducible across different populations. Data were collected on age, sex, smoking, histology, programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression, brain, and/or liver metastases, ECOG prior to the last cycle, palliative care assessment, place of death, cause of death, treatment administration in the last 3 weeks, overall survival (OS), line of treatment and agent used.

The palliative care assessment consisted of the patient receiving at least one home visit per month by the palliative care team which included a doctor, nurse, psychologist, and social worker. The goal of these visits was to manage symptomatic treatment, provide psychological support to help the patient and their family/caregivers cope with the terminal illness and assist in processing the economic aid provided by the government of Castilla y León to families with a member receiving palliative care. In addition to the

in-person visits, weekly telephone contact was made with the patient or the primary caregiver to determine whether further in-person visits were necessary.

Furthermore, patients were provided with a specific phone number that gave them 24-hour access to the palliative care team in case they needed to discuss any issues or concerns.

Patients were considered to have been assessed by the palliative care team if they had received at least one visit by a palliative physician and a palliative nurse in the last 4 weeks.

Primary and secondary objectives

Primary objectives

Assessing the relationship between OS (in days) after the administration of the last cycle of treatment and the assessment by the palliative care unit in patients with mNSCLC.

Determining the influence of the assessment by the palliative care unit in the administration of active oncological treatment during the last 3 weeks of life of patients with mNSCLC.

Secondary objectives

Conducting a descriptive analysis of the epidemiological characteristics of the sample, including age, sex, tobacco consumption, histology (epidermoid and undifferentiated adenocarcinoma), PD-L1 expression, brain and liver involvement, cause of death, place of death, line of treatment, functional state according to the ECOG scale, referral to palliative care and administration of treatment during the last 3 weeks of life.

Subgroup analysis

The subgroup analysis was conducted based on age (75 years old or older and younger than 75 years old), PD-L1 expression (high expression when PD-L1 $\geq 50\%$ and low expression when PD-L1 $< 50\%$), line of treatment (first, second, and third or higher line) and ECOG score (0, 1, 2, or higher).

Statistical analysis

For the descriptive analysis, summary statistics were used that included the mean and standard deviation for continuous variables, and frequencies and percentages for categorical variables. The median and frequencies were

compared with Student's *t*-test and the Chi-squared test (or Fisher's test when indicated). The Kaplan-Meier method was used to estimate the OS curves. A confidence interval (CI) of 95% was used (95% CI). The log-rank test was used due to its effectiveness in the assessment of differences in survival functions throughout the period of study, and because it is particularly sensitive to the differences in the end of the monitoring period. Breslow's test was used due to its high sensitivity to detect differences in survival times at the beginning of the monitoring period.

A multivariate analysis was conducted with binary logistic regression to assess the association between the administration of active treatment during the last 3 weeks of life (dependent variable) and the referral to palliative care, expression of PD-L1, age, and sex. The multivariate analysis was performed with the Cox regression model to assess the influence of the variables referral to palliative care, PD-L1, OS, and type of treatment (immunotherapy $\pm$ chemotherapy *vs.* chemotherapy by itself) on the distance between the administration of the last cycle of treatment and death. The statistical analysis was carried out with the software SPSS v.28.

Results

Characteristics of the population of study

In total, 118 patients were included in the analysis. The mean age was 68 years, 18.6% of the patients were women, 82.2% were smokers, and 71.2% had been diagnosed with adenocarcinoma. Their functional status before the last cycle of treatment according to the ECOG scale was 0 in 4 patients (3.4%), 1 in 25 patients (21.2%), 2 in 60 patients (50.8%), and 3 in 28 patients (23.7%). Fifty-six patients (47.5%) were subject to joint monitoring that included the palliative care team.

OS was 6 months or longer in 60.2% of the patients in the sample: 75.0% among patients assessed by the palliative care team *vs.* 46.8% among patients who had not been assessed by the team ($P=0.002$). Thirty-one patients (26.3%) had received treatment during the last 3 weeks of life: 10.7% among patients assessed by the palliative care team *vs.* 40.3% among those who had not been assessed ($P<0.001$). With regard to the line of treatment in the last cycle, 57 patients (48.3%) were in their first line of treatment, 33.9% of the patients who had been included in the palliative care team *vs.* 61.3% for those who were not included ($P=0.02$). The rest of the characteristics of the population of study are

included in *Table 1*.

Statistical analysis of survival

The OS of the population of study was 8 months (95% CI: 6.32–9.67). For patients who had been assessed by the palliative care team, OS was 13 months (95% CI: 7.7–18.2) *vs.* 6 months (95% CI: 4.6–7.4) for patients who had not been assessed by the team. The rest of the data regarding OS in the sample are included in *Table S1*.

With regard to survival (in days) after the administration of the last cycle of treatment, it was 38 days for the total population of study (95% CI: 30.6–45.4). For patients assessed by the palliative care team, survival after the last cycle of treatment was 56 days (95% CI: 41.6–70.4) *vs.* 27 days for those who had not been assessed (95% CI: 19.4–34.5) ($P_{\text{log-rank}}<0.001$) (*Table 2*, *Figure 1*). In patients ≥ 75 years old, survival time was 47 days (95% CI: 33.9–60.1) *vs.* 34 days (95% CI: 24.9–43.1) in patients < 75 years old ($P_{\text{log-rank}}<0.001$). In patients with high expression (PD-L1 $\geq 50\%$), survival was 32 days (95% CI: 21.1–42.8) *vs.* 43 days (95% CI: 29.0–57.0) for patients with low expression (PD-L1 $< 50\%$) ($P_{\text{log-rank}}=0.03$). The data from the subgroup analysis based on whether or not the patients were assessed by the palliative care unit are included in *Table 2*. The data on the time between the last treatment cycle and death in the different subgroups included in the study are found in *Table S2*.

When the Cox regression model was used to analyze the impact of different predictive values on survival (in days) after the administration of the last cycle of treatment and on the mortality rate, the patients who had not been assessed by the palliative care team presented hazard ratio (HR) =3.23 *vs.* those who had been assessed by the team (95% CI: 2.01–5.13) ($P<0.001$) (*Figure S1*). In patients with high expression (PD-L1 $\geq 50\%$) HR was 1.63 *vs.* patients with low expression (PD-L1 $< 50\%$) (95% CI: 1.03–2.54) ($P=0.03$). In patients with OS < 6 months after diagnosis, HR was 1.22 (95% CI: 0.72–2.03) ($P=0.50$) *vs.* those with OS ≥ 6 months. With regard to the treatment, the patients who received immunotherapy $\pm$ chemotherapy in their last cycle showed HR =0.86 *vs.* those who only received chemotherapy (95% CI: 0.52–1.43) ($P=0.55$). Data regarding the multivariate analysis are shown in *Table 3*.

Active treatment during the last 3 weeks of life

Binary logistic regression was used to analyze the influence of different predictive variables on the administration

Table 1 Frequency table

Variables	Total samples (n=118)	Receive palliative care (n=56)	No palliative care (n=62)	P value
Age (years), median [range]	68 [60.75–75]	69.5 [63–76]	68 [59–73]	0.46
Age (years), n (%)				0.42
≥75	48 (40.7)	25 (44.6)	23 (37.1)	
<75	70 (59.3)	31 (55.4)	39 (62.9)	
Sex, n (%)				0.06
Man	96 (81.4)	50 (89.3)	46 (74.2)	
Woman	22 (18.6)	6 (10.7)	16 (25.8)	
Smoking, n (%)	97 (82.2)	49 (87.5)	48 (77.4)	0.33
Histology, n (%)				0.90
Adenocarcinoma	84 (71.2)	40 (71.4)	44 (71.0)	
Epidermoid	22 (18.6)	11 (19.6)	11 (17.7)	
Undifferentiated	12 (10.2)	5 (8.9)	7 (11.3)	
PD-L1 expression, n (%)				0.25
≥50%	40 (33.9)	16 (28.6)	24 (38.7)	
<50%	78 (66.1)	40 (71.4)	38 (61.3)	
Brain metastases, n (%)	17 (14.4)	8 (14.3)	9 (14.5)	0.97
Liver metastases, n (%)	19 (16.1)	11 (19.6)	8 (12.9)	0.31
ECOG PS last cycle, n (%)				0.11
ECOG 0	4 (3.4)	1 (1.8)	3 (4.8)	
ECOG 1	25 (21.2)	7 (12.5)	18 (29.0)	
ECOG 2	60 (50.8)	31 (55.4)	29 (46.8)	
ECOG 3	28 (23.7)	16 (28.6)	12 (19.4)	
Not coded	1 (0.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	
Palliative care, n (%)				N/A
Yes	56 (47.5)	56 (100.0)	N/A	
No	62 (52.5)	N/A	62 (100.0)	
Place of death, n (%)				<0.001
Palliative care	40 (33.9)	38 (67.9)	2 (3.2)	
Oncology	48 (40.7)	2 (3.6)	46 (74.2)	
Address	24 (20.3)	15 (26.8)	9 (14.5)	
Intensive care medicine	5 (4.2)	0 (0.0)	5 (8.1)	
Other centers	1 (0.8)	1 (1.8)	0 (0.0)	

Table 1 (continued)

Table 1 (continued)

Variables	Total samples (n=118)	Receive palliative care (n=56)	No palliative care (n=62)	P value
Cause of death, n (%)				0.16
Second to progression	65 (55.1)	36 (64.3)	29 (46.8)	
Infection/sepsis	16 (13.6)	5 (8.9)	11 (17.7)	
Thromboembolism	5 (4.2)	0 (0.0)	5 (8.1)	
AMI/tamponade	5 (4.2)	2 (3.6)	3 (4.8)	
Brain metastases	14 (11.9)	7 (12.5)	7 (11.3)	
Other complications	13 (11.0)	6 (10.7)	7 (11.3)	
Treatment in the last 3 weeks, n (%)				<0.001
Yes	31 (26.3)	6 (10.7)	25 (40.3)	
No	83 (70.3)	48 (85.7)	35 (56.5)	
Not coded	4 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.2)	
OS (months), n (%)				0.002
≥6	71 (60.2)	42 (75.0)	29 (46.8)	
<6	47 (39.2)	14 (25.0)	33 (53.2)	
Treatment line in the last cycle, n (%)				0.02
First line	57 (48.3)	19 (33.9)	38 (61.3)	
Second line	29 (24.6)	18 (32.1)	11 (17.7)	
Third line	15 (12.7)	11 (19.6)	4 (6.5)	
Fourth line	5 (4.2)	3 (5.4)	2 (3.2)	
Fifth line and above	8 (6.8)	3 (5.4)	5 (8.1)	
Not coded	4 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.2)	
Drug in the last cycle, n (%)				0.005
Chemoimmunotherapy	17 (14.4)	3 (5.4)	14 (22.6)	
Pembrolizumab	34 (28.8)	12 (21.4)	22 (35.5)	
Nivolumab	5 (4.2)	2 (3.6)	3 (4.8)	
Platinum	12 (10.2)	8 (14.3)	4 (6.5)	
Taxane	18 (15.3)	15 (26.8)	3 (4.8)	
Gemcitabine	17 (14.4)	9 (16.1)	8 (12.9)	
Vinorelbine	5 (4.2)	4 (7.1)	1 (1.6)	
Pemetrexed	2 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.6)	
Chemoradiotherapy	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Sotorasib	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Not coded	6 (5.1)	2 (3.6)	4 (6.5)	

PD-L1, programmed death-ligand 1; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N/A, not analyzed; AMI, acute myocardial infarction; OS, overall survival.

Table 2 Survival (in days) since administration of the last cycle in the study population and different subgroups

Variables	Distance last cycle and success (days)			P value	
	Global	Palliative care	No palliative care	P _{log-rank}	P _{Breslow}
Study population	38 (30.6–45.4)	56 (41.6–70.4)	27 (19.4–34.5)	<0.001	<0.001
Age (years)					
≥75	47 (33.9–60.1)	66 (45.7–86.3)	32 (26.3–37.7)	0.07	0.01
<75	34 (24.9–43.1)	56 (48.4–63.6)	21 (11.5–30.5)	<0.001	<0.001
PD-L1 expression					
≥50%	32 (21.1–42.8)	56 (52.1–59.9)	15 (6.4–23.6)	<0.001	<0.001
<50%	43 (29.0–57.0)	59 (40.9–77.1)	31 (25.2–36.8)	0.03	<0.001
Treatment line					
First line	34 (22.8–45.2)	66 (46.1–85.9)	28 (21.0–35.0)	<0.001	<0.001
Second line	41 (32.2–49.8)	67 (15.0–118.9)	23 (0.0–46.7)	0.002	<0.001
Third line or higher	36 (21.0–51.0)	52 (34.8–69.2)	23 (17.1–28.8)	0.12	0.20
ECOG PS					
ECOG 0	34 (0.0–74.0)	69 (N/A)	34 (0.0–78.0)	0.18	0.22
ECOG 1	34 (28.3–39.7)	43 (19.9–66.1)	31 (22.9–39.1)	0.33	0.20
ECOG 2	43 (30.3–55.7)	56 (42.9–69.1)	23 (19.5–26.5)	<0.001	<0.001
ECOG 3	36 (26.2–45.8)	61 (15.6–106.4)	19 (0.0–54.6)	0.002	0.004

Data are expressed as median (95% CI). PD-L1, programmed death-ligand 1; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N/A, not analyzed; CI, confidence interval.

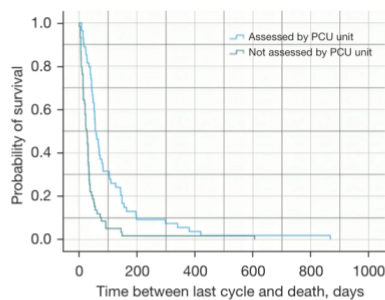


Figure 1 Survival since the last treatment cycle. In blue, patients assessed by the PCU and in green those not assessed. For patients assessed by PCU, survival after the last cycle of treatment was 56 days (95% CI: 41.6–70.4) *vs.* 27 days for those who had not been assessed (95% CI: 19.4–34.5) ($P_{\text{log-rank}} < 0.001$). PCU, palliative care unit; CI, confidence interval.

of active treatment during the last 3 weeks of life of the patients included in the study. For patients who had been assessed by the palliative care unit, the odds ratio (OR) to receive treatment in the last 3 weeks of life was 0.20 (95% CI: 0.07–0.57) ($P=0.002$). In patients with low expression (PD-L1 <50%) OR was 0.58 (95% CI: 0.23–1.50) ($P=0.25$). In patients under 75 years old OR was 2.83 (95% CI: 1.03–7.72) ($P=0.042$). Finally, with regard to sex, the OR in men was 0.45 (95% CI: 0.15–1.34) ($P=0.26$). Data regarding the multivariate analysis are shown in *Table 4*.

Subgroups analysis

Analysis of subgroups by age

Age is a highly relevant variable in palliative care studies since interventions can often vary considerably between younger and elderly patients. It is important to note that in patients

Table 3 Multivariate analysis using Cox regression to evaluate the impact of different variables on the distance (in days) from the administration of the last treatment cycle and death (expressed with 95% CI)

Variables	HR	95% CI	P value
Assessed palliative care (no vs. yes)	3.23	2.01–5.13	<0.001
PD-L1 expression ($\geq 50\%$ vs. $< 50\%$)	1.63	1.03–2.54	0.03
OS (< 6 vs. ≥ 6 months)	1.22	0.72–2.03	0.50
Treatment (ICI $\pm$ ChT vs. ChT)	0.86	0.52–1.43	0.55

CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PD-L1, programmed death-ligand 1; OS, overall survival; ICI, immune checkpoint inhibitor; ChT, chemotherapy.

Table 4 Multivariate analysis by binary logistic regression investigating the association between different predictor variables and the administration of active treatment in the last 3 weeks of life

Variables	OR	95% CI	P value
Assessed palliative care (yes vs. no)	0.20	0.07–0.57	0.002
PD-L1 ($< 50\%$ vs. $\geq 50\%$)	0.58	0.23–1.50	0.25
Age (< 75 vs. ≥ 75 years)	2.83	1.03–7.72	0.042
Sex (male vs. female)	0.45	0.15–1.34	0.26

OR, odds ratio; CI, confidence interval; PD-L1, programmed death-ligand 1.

aged 75 years or older, palliative care can improve quality of life and control symptoms. However, it is more challenging to analyze survival in this subgroup, as it may be influenced by other factors such as frailty and additional comorbidities.

In our study, 48 patients aged 75 years or older were included. Of this group, 25 were evaluated by the palliative care unit, while 23 were not. Survival after the last treatment cycle was 66 days (95% CI: 45.7–86.3) for patients evaluated by the palliative care unit, compared to 32 days (95% CI: 26.3–37.7) for those who were not evaluated ($P_{\text{log-rank}}=0.07$; $P_{\text{Breslow}}=0.01$). This result suggests a trend toward longer survival in patients evaluated by palliative care, although it did not reach strong statistical significance in the log-rank test. However, the Breslow test did indicate a significant difference, which reinforces the idea that palliative intervention could especially benefit older patients.

On the other hand, 70 patients under 75 years of age were included, of which 31 were evaluated by the palliative care unit, and 39 were not. Survival after the last treatment cycle was 56 days (95% CI: 48.4–63.6) for patients who received a palliative care evaluation, compared to 21 days (95% CI: 11.5–30.5) for those who were not evaluated ($P_{\text{log-rank}}<0.001$; $P_{\text{Breslow}}<0.001$). In this age subgroup, the survival differences were statistically significant in both tests (log-rank and Breslow), indicating a clear benefit of palliative

intervention in improving survival in younger patients.

Analysis of subgroups by PD-L1 expression

PD-L1 expression is the biomarker that currently guides the treatment of patients with mNSCLC, with immunotherapy being the treatment of choice for high expressors (PD-L1 $\geq 50\%$). Significant differences in this subgroup may highlight the importance of palliative care in patients who are offered treatments considered less aggressive, as they do not involve chemotherapy but may still have side effects and a negative impact on frail patients.

Forty patients presented PD-L1 expression $\geq 50\%$, 16 of whom had been assessed by the palliative care unit. In this group, survival after the last cycle was 56 days (95% CI: 52.1–59.9) vs. 15 days (95% CI: 6.4–23.6) for those who had not been assessed ($P_{\text{log-rank}}<0.001$ / $P_{\text{Breslow}}<0.001$) (Figure 1). In 78 patients, PD-L1 expression was $< 50\%$; within this group, 40 patients had been assessed by the palliative care unit and their survival after the last cycle was 56 days (95% CI: 40.9–77.1) vs. 31 days (95% CI: 25.2–36.8) for those who had not been assessed ($P_{\text{log-rank}}=0.003$ / $P_{\text{Breslow}}<0.001$) (Figure 2). Data regarding this analysis of subgroups are included in Table 2.

Analysis of subgroups by line of treatment

Showing how the benefit of palliative care is distributed

among successive lines of treatment allows oncologists to make better decisions about when it is time to request an evaluation by palliative care teams.

Fifty-seven patients were receiving first line of treatment, 19 of whom had been assessed by the palliative care unit. In this group, survival was 66 days (95% CI: 45.1–85.9) compared to 28 days (95% CI: 21.0–35.0) for patients in the first line of treatment who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$; $P_{\text{Breslow}} < 0.001$) (Figure 2).

Twenty-nine patients were in the second line of treatment, 18 of whom had been assessed by the palliative

care unit. In this group, survival after the last cycle of treatment was 67 days (95% CI: 15.0–118.9) compared to 23 days (95% CI: 0.0–46.7) for those who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} = 0.002$; $P_{\text{Breslow}} < 0.001$).

Finally, 28 patients were in their third line of treatment or higher, and 17 of them had been assessed by the palliative care unit. In this group, survival after the last cycle was 52 days (95% CI: 34.8–69.2) compared to 23 days (95% CI: 17.1–28.8) for those who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} = 0.12$; $P_{\text{Breslow}} = 0.20$).

The data regarding this subgroup analysis can be found in Table 2.

Analysis of subgroups by ECOG score

One of the most challenging aspects of palliative medicine is identifying the right time to intervene. Patients with poor ECOG scores (2 or higher) may require more intensive palliative interventions for symptom control, while those with lower ECOG scores may not benefit as much. Evaluating patients' response to palliative care based on their ECOG score can provide valuable information for validating clinical strategies.

With regard to their functional status, 25 patients had an ECOG score of 1, seven of whom had been assessed by the palliative care unit. In this group, survival after the last cycle was 43 days (95% CI: 19.9–66.1) vs. 31 days (95% CI: 22.9–39.1) in patients who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} = 0.33$; $P_{\text{Breslow}} = 0.20$). Out of the 60 patients with ECOG score 2, 31 had been assessed by the palliative care unit, and their survival after the last cycle was 56 days (95% CI: 42.9–69.1) vs. 23 days (95% CI: 19.5–26.5) for those who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$; $P_{\text{Breslow}} < 0.001$) (Figure 3). Finally, 28 patients had an ECOG score of 3, 16 of whom had been

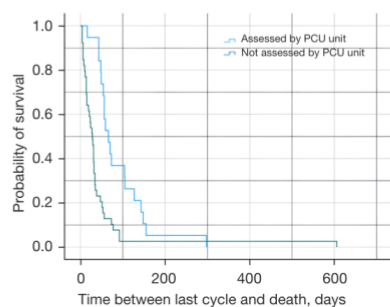


Figure 2 Survival (in days) from the administration of the last cycle in patients in the first line of treatment (blue assessed by the PCU vs. green not assessed). Fifty-seven patients were receiving their first line of treatment, 19 of whom had been assessed by PCU. In this group, survival was 66 days (95% CI: 45.1–85.9) vs. 28 days (95% CI: 21.0–35.0) for patients in first-line who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$; $P_{\text{Breslow}} < 0.001$). PCU, palliative care unit; CI, confidence interval.

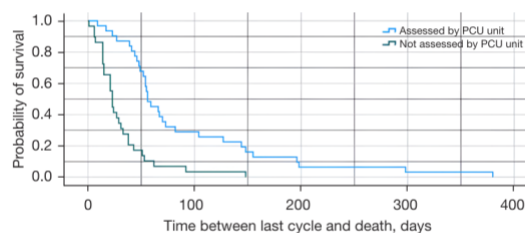


Figure 3 Survival (in days) since administration of the last cycle in patients with performance status measured by the ECOG expression 2 (blue assessed by the PCU vs. green not assessed). Sixty patients with ECOG score 2, 31 had been assessed by PCU, and their survival after the last cycle was 56 days (95% CI: 42.9–69.1) vs. 23 days (95% CI: 19.5–26.5) for those who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}} < 0.001$; $P_{\text{Breslow}} < 0.001$). ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PCU, palliative care unit; CI, confidence interval.

assessed by the palliative care team. In that group, survival after the last cycle was 61 days (95% CI: 15.6–106.4) *vs.* 19 days (95% CI: 0.0–54.6) in those who had not been assessed ($P_{\log\text{-rank}}=0.002/P_{\text{Breslow}}=0.004$). Data regarding this analysis of subgroups are included in *Table 2*.

Discussion

This bicentric study tries to analyze the relationship between the assessment by a palliative care unit and a better quality of life during the last stage of life of patients with advanced non-small cell lung carcinoma. We believe that there is a better quality of life in patients who do not receive treatment during the last 21 days of their disease, because this involves a lower number of visits to the day hospital and also a lower number of diagnostic tests [analyses, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI) scans, etc.].

Our study analyzes the importance of integrating multidisciplinary teams that include the palliative care unit in the management of patients with advanced NSCLC and its influence on the decision to administer active treatment in the last stages of the disease.

The sample size of patients with an ECOG score of 0 was insufficient to draw significant conclusions in this subgroup during the analysis. This limitation prevents the adequate evaluation of the impact of palliative care on patients who, despite having an optimal functional status, could benefit from its application. It is possible that these patients experience a different progression regarding quality of life, care requirements, and symptom management, which underscores the need for future studies that include a larger number of patients in this category. The sample size of female patients does not allow solid conclusions to be drawn regarding sex differences in the reception and effectiveness of palliative care evaluation. The limited representation of women in the sample, although aligned with the male predominance of patients with NSCLC, may have skewed the results toward a predominantly male perspective, making it difficult to generalize findings to the entire population. Future research should include a larger number of women and aim to evaluate sex differences in the reception and application of palliative care.

One of the strengths of this study lies in the inclusion of patients residing in the province of Salamanca, one of the most sparsely populated areas in Spain and Europe. The inclusion of patients living in both urban and rural areas, where the distance to the reference hospital can

exceed 100 km, provides a broad perspective on the impact of palliative care across different sociodemographic and geographic contexts. Thanks to the free and universal Spanish healthcare system, along with the equity policies implemented in the Castilla y León region, equal access to palliative care resources and services was guaranteed for all patients included in this study. This is an important aspect, ensuring that differences in the results are not due to disparities in access to care, but rather to factors inherent to the illness or other characteristics such as demographics, geography, or previous socioeconomic status, which were not analyzed in this study.

However, this characteristic also introduces some limitations that must be considered. First, the studied population has particular epidemiological characteristics, being located in a border area with Portugal and encompassing a geographic zone with specific peculiarities that may not be representative of the broader population of NSCLC patients included in other widely validated international studies, such as those conducted in Canada, Australia, the United States, or Slovenia. Geographic and cultural differences may influence disease patterns, access to healthcare, and responses to palliative treatments, limiting the generalizability of the results to other regions. Secondly, this is a retrospective study, which inherently introduces a potential selection bias by collecting data retrospectively. The analyzed data depend on the quality, complexity, and completeness of the existing clinical records, and relevant information may have been omitted.

The bicentric nature of the study provides a broader perspective compared to single-center studies, although it limits the generalization of results. It has been ensured that there were no differences in treatment protocols and access to resources between the two participating centers; however, differences in daily clinical practice may exist, which could have influenced the statistical analysis.

Finally, although the sample size of this study is relatively small with 118 patients, it is important to note that previous studies in the field of palliative care, both prospective and retrospective, which have included between 100 and 250 patients, have proven to be highly useful and effective in drawing valuable and applicable conclusions in clinical practice. These studies, along with the development of hypotheses, have promoted the advancement of larger, multicentric studies. These studies have significantly contributed to the body of knowledge in palliative care and oncology despite not having massive sample sizes.

In our case, despite the limitation of the sample size,

we believe that the rigorous design of the study, the homogeneity in access to healthcare resources, and the inclusion of a diverse population in terms of geographic location (rural and urban) help to strengthen the validity of the findings. The epidemiological context of the patients from a border area in northwestern Spain provides relevant information that can significantly contribute to understanding the impact of palliative care in similar populations. Therefore, we believe that, as in previous studies with comparable sample sizes, the results of this study can be equally useful in contributing to improving daily clinical practice and for future research in the field of palliative care.

The arrival of immunotherapy has revolutionized the treatment of patients with metastatic NSCLC in the last decade (10). This has made it possible for OS to increase from 13 months to over 20 months, and for the long-term survival rate to reach 20–30% (11). Major advances in treatment must not let us forget that, in most cases, stage IV NSCLC is an incurable disease, and that most patients will die as a consequence of complications derived from the progression of the tumor.

In the last years, authors such as Nguyen *et al.* (12), Beaudet *et al.* (13), and more recently, Golob *et al.* (14) have focused on studying the use of oncological active treatment in the last stage of the disease. These studies all report an increased yearly percentage of patients who have been treated in their last stages. Nguyen *et al.* showed that interventions aimed at improving quality of life can lead to a reduced use of chemotherapy in the last 30 days of life; however, they observed an increase in the use of immunotherapy. In their study, prior to the intervention through multidisciplinary teams that included palliative care specialists, 27% of patients received treatment in the last 30 days of life, similar to our study, where 26.3% of patients received treatment in the last 3 weeks. After the intervention, they reduced the number of patients receiving treatment in the last month to 25%, with a reduction in chemotherapy-related mortality from 8% to 2%. It is worth noting that the authors highlight the importance of the rise of immunotherapy and the difficulties in deciding whether or not to treat patients who may die within the next 30 days. In our study, 30.4% of patients in the palliative care group received chemoimmunotherapy or immunotherapy alone (pembrolizumab or nivolumab) in the last 3 weeks, compared to 62.9% in the group without palliative care. In the palliative care group, 25% of patients received immunotherapy alone in the last 3 weeks, while

in the group without palliative care, the percentage was 40.3%. Some authors, such as Glisch *et al.*, have mentioned the growing use of immunotherapy in patients with poor ECOG scores (15). It is likely that these patients were not evaluated by teams that included palliative care physicians. There may currently be a tendency or mistaken perception that immunotherapy is less aggressive than conventional chemotherapy, despite the complexity of immune-related adverse events (irAEs), whose nature is often unpredictable and sometimes severe or fatal (16). It could also be that oncologists face difficulties in withdrawing active treatments, especially when it comes to immunotherapy, even when the benefit may be minimal (17). Glisch *et al.* (15) emphasize that immunotherapy in the last month of life increases the risk of dying in the hospital. In our study, 74.2% of patients who did not receive palliative care died in the hospital within the Medical Oncology Service. In the group of patients who received palliative care, only 3.6% died while hospitalized.

The study by Beaudet published in 2022 (13) included 90 patients with advanced NSCLC, 22% of whom received treatment within their last 30 days of life. This study emphasizes the negative outcomes for advanced cancer patients who receive chemotherapy at the end of life. The authors observed a shorter OS (4 vs. 9 months), a higher rate of death in the hospital, and fewer opportunities to receive compassionate options such as palliative sedation.

Survival after the administration of the last treatment was 94 days. In our study, we observed that OS was greater than or equal to 6 months in 75% of patients evaluated by palliative care and in 46.8% of patients who were not evaluated by this unit. The study conducted by Golob *et al.* (14) included 1,736 patients with different types of cancer, 14.4% of whom received treatment during their last 2 weeks of life. The authors highlighted the increase in the use of new therapies (immunotherapy and targeted treatments) in the last stages of the disease highlighting that younger patients and those not evaluated by palliative care units have higher probabilities. Golob *et al.* also point out that oncologists are likely to perceive that younger patients have a greater ability to tolerate aggressive treatments. This may increase the likelihood of them receiving treatments at stages of the disease where they are not useful. In the audit conducted by Nguyen *et al.* (12), the authors observed that, out of 440 patients with different subtypes of cancer, 27% of them received treatment during their last 30 days of life.

In our study, the sample size was 118 patients, and 31 of them (26.3%) received active treatment during

their last 3 weeks of life. In patients who had received a multidisciplinary assessment that included the palliative care team, 6 (10.7%) received treatment during their last 3 weeks of life *vs.* 25 (40.3%) who had not been assessed by that team. When the multivariate analysis was performed, the assessment by the palliative care team represented an OR of 0.20 to receive active treatment during the last 3 weeks of life, and these differences were statistically significant. This highlights, in line with other studies shows that an early assessment by multidisciplinary teams that include palliative care specialists reduces the use of aggressive therapies in the last weeks of life, which directly and indirectly leads to an improvement in quality of life (4,12).

Survival after the administration of the last treatment was 38 days. In patients who had been subject to multidisciplinary assessment by the palliative care team, survival after the last cycle was 56 *vs.* 27 days for those who had not been assessed by the team. These differences were statistically significant, and the multivariate analysis with the Cox regression model showed an HR of 3.23 in patients who had not been assessed by the palliative care team. With regard to sex, we observed that women represented 25.8% of the patients who did not receive palliative care and 10.7% of those who had been assessed by the palliative care team. Although this difference was not statistically significant, it is important to consider that, in general terms, women with mNSCLC are diagnosed at an earlier age than men, and they have fewer toxic habits (tobacco and alcohol consumption) (18). This may involve greater aggressiveness in the oncological treatment, described as the use of immunotherapy by itself or combined with chemotherapy in the last stages of life due to greater expectations of a response to treatment. In our study, we observed that in patients under 75 years old, survival after the last cycle was 56 days in patients assessed by the palliative care team *vs.* 21 days for those who had not been assessed. The differences were statistically significant and they reinforce the idea that age is a variable that needs to be considering when deciding whether to administer treatment in the advanced stages of the disease.

Out of the patients who did receive palliative care, 38 (67.9%) died in the palliative care unit (hospice) and 15 (26.8%) died at their homes. However, in patients who had not been assessed by this unit, 82.3% of the deaths took place in the hospital environment; 46 (74.2%) in the medical oncology unit and 5 (8.1%) in the intensive medicine unit. The differences were statistically significant. Dying in the medical oncology unit or the intensive

medicine unit meant that this subgroup of patients received more therapies in the last stages of their disease, including intravenous antibiotics, corticoids, or active oncological treatment. In addition, this subgroup of patients was also more frequently subject to procedures (venipuncture, urinary catheterization) and imaging tests than patients who died in the palliative care unit (hospice) or at their homes. It is also important to consider that active oncological treatments cause complications, including an increased risk of infections and, since the arrival of immunotherapy, some new ones such as hepatitis, immune-mediated nephritis or even myocarditis (11,19). These complications may sometimes be fatal, and they are often unpredictable. This makes us think that it is impossible not to assume that a certain percentage of patients will die during the administration of active treatment. On the other hand, the appearance of neoplastic syndromes such as tumor-induced hypercalcemia or thrombotic microangiopathy, together with other factors such as the appearance of the disease in the brain, are acute complications that may cause death within a short period of time in patients who were receiving active treatment (20). This is supported by the fact that, among patients who had not been assessed by the palliative care team, 61.3% were receiving first-line treatment, whereas in patients who had been assessed by the team, the percentage of patients receiving first-line treatment was significantly lower (33.9%). It is worth noting that, in patients who had not been assessed by the palliative care team, the last treatment was based on immunotherapy (pembrolizumab) by itself or combined with chemotherapy in 58.1% of the patients. This percentage was only 26.8% for patients who had been assessed by the palliative care team, and the differences were statistically significant.

The functional status, measured with the ECOG scale, is an important biomarker that needs to be considered when assessing the potential survival of patients with NSCLC (21). In our study, no statistically significant differences were observed in patients with ECOG score 1 who had received multidisciplinary assessment that included palliative care. However, the differences were significant in patients with ECOG score 2: survival was 56 days in patients who had been assessed by the palliative care team *vs.* 23 days for those who had not been assessed. Differences were also significant in patients with ECOG score 3: survival was 61 days in patients who had been assessed by the palliative care team *vs.* 19 days in those who had not been assessed. This reinforces the key point that palliative care has a measurable impact on survival, particularly in patients with worse

functional statuses.

Conclusions

An assessment by multidisciplinary teams that integrate palliative care doctors has a significant impact on the decision to not administer active treatment over the last 3 weeks of life of patients with advanced NSCLC. Patients under 75 years old have a greater risk of receiving active treatment during the last 3 weeks of life even if treatment will not provide significant benefit and will have a negative impact on quality of life.

The greatest benefit of an assessment by palliative care teams is obtained in patients with ECOG scores 2 and 3. We believe that in these groups of patients it would be beneficial to perform, if possible, a multidisciplinary evaluation that includes palliative care teams, which implies an improvement in the quality of life through a lower number of hospital consultations for chemotherapy administration, analytical tests, etc. and a lower number of deaths in hospitalization services. Also, new multicentric studies with large sample size must be carried out to analyze the response to immunotherapy by itself or combined with chemotherapy in patients with a poor functional status. New prognostic biomarkers must be researched to help clinicians in their decision-making process regarding patients with a poor functional status.

Acknowledgments

We are grateful to the patients and their families for teaching us life lessons every day. We thank David González-Iglesias for his invaluable help in translating this work. L.P.D. thanks Dr. Enrique Sánchez-Casado for his professionalism and the care he shows to patients and families in his work as a palliative care physician. We are also grateful to all the nursing and auxiliary staff of the Oncology and Palliative Care Service in Salamanca, without whom we could never truly speak of patient care.

Footnote

Reporting Checklist: The authors have completed the STROBE reporting checklist. Available at <https://apm.amegroups.com/article/view/10.21037/apm-24-97/rc>

Data Sharing Statement: Available at <https://apm.amegroups.com/article/view/10.21037/apm-24-97/dss>

Peer Review File: Available at <https://apm.amegroups.com/article/view/10.21037/apm-24-97/prf>

Funding: None.

Conflicts of Interest: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form (available at <https://apm.amegroups.com/article/view/10.21037/apm-24-97/coif>). The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical Statement: The authors are accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013), ensuring respect for human rights, the safety, and the well-being of the participants. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Salamanca University Hospital Complex under approval number 2022-10-1155, and informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Open Access Statement: This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0), which permits the non-commercial replication and distribution of the article with the strict proviso that no changes or edits are made and the original work is properly cited (including links to both the formal publication through the relevant DOI and the license). See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

1. Cancer Today. [Cited 9 May 2024]. Available online: <https://gco.iarc.who.int/today/>
2. Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006.
3. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. Lung 2020;198:897-907.
4. Woldie I, Elfiki T, Kulkarni S, et al. Chemotherapy during the last 30 days of life and the role of palliative care referral, a single center experience. BMC Palliat Care 2022;21:20.
5. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity of end-of-life

- cancer care. *Int J Qual Health Care* 2005;17:505-9.
6. Kozlov E, Carpenter BD. "What is Palliative Care?". *Am J Hosp Palliat Care* 2017;34:241-7.
 7. Deol BB, Binns-Emerick L, Kang M, et al. Palliative care in the older adult with cancer and the role of the geriatrician: a narrative review. *Ann Palliat Med* 2024;13:819-27.
 8. Simone CB 2nd, Jones JA. Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Palliat Med* 2013;2:178-88.
 9. Temel JS, Jackson VA, El-Jawahri A, et al. Stepped Palliative Care for Patients With Advanced Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2024;332:471-81.
 10. Socinski MA. Incorporating Immunotherapy Into the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Practical Guidance for the Clinic. *Semin Oncol* 2015;42 Suppl 2:S19-28.
 11. Leighl NB, Hellmann MD, Hui R, et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study. *Lancet Respir Med* 2019;7:347-57.
 12. Nguyen M, Ng Ying Kin S, Shum E, et al. Anticancer therapy within the last 30 days of life: results of an audit and re-audit cycle from an Australian regional cancer centre. *BMC Palliat Care* 2020;19:14.
 13. Beaudet MÉ, Lacasse Y, Labbé C. Palliative Systemic Therapy Given near the End of Life for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol* 2022;29:1316-25.
 14. Golob N, Oblak T, Čavka L, et al. Aggressive anticancer treatment in the last 2 weeks of life. *ESMO Open* 2024;9:102937.
 15. Glisch C, Hagiwara Y, Gilbertson-White S, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use Near the End of Life Is Associated With Poor Performance Status, Lower Hospice Enrollment, and Dying in the Hospital. *Am J Hosp Palliat Care* 2020;37:179-84.
 16. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol* 2021;17:411-24.
 17. Harris E. Gaps Exist in End-of-Life Immunotherapy Treatment for Cancer. *JAMA* 2024;331:467.
 18. Baiu I, Titan AL, Martin LW, et al. The role of gender in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis* 2021;13:3816-26.
 19. Rahman MM, Behl T, Islam MR, et al. Emerging Management Approach for the Adverse Events of Immunotherapy of Cancer. *Molecules* 2022;27:3798.
 20. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, et al. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med* 2019;7:359.
 21. Meyers DE, Pasternak M, Dolter S, et al. Impact of Performance Status on Survival Outcomes and Health Care Utilization in Patients With Advanced NSCLC Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *JTO Clin Res Rep* 2023;4:100482.

Cite this article as: Posado-Domínguez L, Olivares-Hernández A, Bellido-Hernández L, Martín-Galache M, Roldán-Ruiz J, Corvo-Félix L, Fonseca-Sánchez E, Del Barco-Morillo E. Active treatment at the end of life—importance of palliative care in advanced non-small cell lung cancer: a cohort study. *Ann Palliat Med* 2025;14(1):29-42. doi: 10.21037/apm-24-97

RESUMEN EN CASTELLANO

Introducción: Los cuidados paliativos se centran en mejorar la calidad de vida y el confort de los pacientes en las últimas etapas de su enfermedad, proporcionando alivio del dolor y de otros síntomas angustiantes, e integrando los aspectos físicos, psicológicos y espirituales. El objetivo principal de este estudio es evaluar el impacto de los cuidados paliativos en la administración de tratamiento activo durante las últimas 3 semanas de vida de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado y su repercusión en la supervivencia tras el último ciclo de tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en dos centros, analizando los datos de ambos para evaluar los desenlaces y las tendencias en la atención a los pacientes. Se incluyeron 118 pacientes fallecidos diagnosticados de CPNM entre el 1 de enero de 2019 y el 30 de abril de 2024. Todos los pacientes habían recibido al menos un ciclo de tratamiento activo con quimioterapia, inmunoterapia o ambos. Se excluyeron los pacientes con mutaciones tratables en primera línea.

Resultados: La supervivencia global (SG) tras el último ciclo fue de 56 días en los pacientes atendidos por la unidad de cuidados paliativos [intervalo de confianza (IC) del 95%: 41,6–70,4] frente a 27 días en aquellos que no fueron atendidos por la unidad (IC 95%: 19,4–34,5) (P log-rank <0,001); hazard ratio (HR) 3,23 (IC 95%: 2,01–5,13) (P<0,001). En los pacientes ≥ 75 años, la supervivencia tras el último ciclo fue de 47 días (IC 95%: 33,9–60,1) frente a 34 días (IC 95%: 24,9–43,1) en los <75 años (P log-rank <0,001). En pacientes con ECOG 2, la supervivencia tras el último ciclo fue de 56 días en aquellos evaluados por la unidad de paliativos (IC 95%: 42,9–69,1) frente a 23 días (IC 95%: 19,5–26,5) en los no evaluados (P log-rank <0,001). En los pacientes evaluados por la unidad de cuidados paliativos, la odds ratio (OR) de recibir tratamiento en las últimas 3 semanas de vida fue de 0,20 (IC 95%: 0,07–0,57) (P=0,002). En los pacientes menores de 75 años, la OR fue de 2,83 (IC 95%: 1,03–7,72) (P=0,042).

Conclusiones: La valoración por equipos multidisciplinares que integran médicos de cuidados paliativos tiene un impacto significativo en la decisión de suspender el tratamiento activo durante las últimas 3 semanas de vida en pacientes con CPNM avanzado. El mayor beneficio se observa en los pacientes con estado funcional ECOG ≥ 2 .

