

Relación de la expresión de PDL-1 con el perfil mutacional obtenido por Next Generation Sequencing (NGS) en cancer de pulmón: experiencia en un centro de tercer nivel.

Kevin Doello¹, Javier López Hidalgo², Javier Valdivia¹

1. Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves, Granada

2. Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen de las Nieves, Granada

Autor de correspondencia: Kevin Doello

Correo electrónico: kevindoello@gmail.com

En los últimos años, la secuenciación masiva o Next Generation Sequencing (NGS) se ha erigido como una herramienta fundamental en oncología al proporcionar un perfil de las alteraciones genéticas de la muestra biopsica analizada. Las alteraciones encontradas con mayor frecuencia comprenden mutaciones puntuales, amplificaciones o deleciones y translocaciones. Uno de los ámbitos donde estas técnicas han sido más recientemente implantadas es en el cáncer de pulmón donde permiten la detección de mutaciones driver que son el objetivo de tratamientos moleculares dirigidos [1]. En nuestro hospital llevamos a cabo un estudio obteniendo los resultados de NGS de un total de 55 pacientes de cáncer de pulmón de diferentes histologías, todos ellos correspondientes al año 2020. Algunos de los pacientes presentaban más de una alteración genética. Se realizó la determinación de la expresión inmunohistoquímica de PDL-1 en las células tumorales y se registró si eran fumadores activos o presentaban antecedentes de tabaquismo. Posteriormente, se buscaron correlaciones entre las variables estudiadas y se realizaron estudios estadísticos utilizando SPSS 22. En nuestra cohorte de estudio, los resultados obtenidos revelaron que el 54% se correspondían con cánceres de pulmón de histología adenocarcinoma. El 75% de los

pacientes estudiados eran fumadores o exfumadores. El 60% de los tumores analizados presentaban expresión de PDL-1. Se consideró PDL-1 expresado si los tumores presentaban una expresión de PDL-1 igual o mayor de 1 en el estudio inmunohistoquímico. Los estudios de NGS del 58% de los sujetos analizados presentaron alguna alteración genética. La alteración genética más frecuentemente detectada fue la mutación de RAS en un 27% de los pacientes estudiados. La mutación de EGFR se encontró en el 11% de las muestras analizadas. En cuanto a la correlación entre la histología o el antecedente tabáquico y el perfil mutacional no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. En el caso de la expresión de PDL-1 se correlacionó de forma significativa por Chi-square test ($P < 0.05$) la positividad de PDL-1 con la mutación de PI3K y de RAS y la negatividad de PDL-1 con la mutación de EGFR, la translocación de cMET, la amplificación de CCDN1 y la amplificación de FGFR. En el metanálisis realizado por Zhang et al. en el año 2017 de cara a analizar la relación del perfil mutacional y la expresión de PDL-1 (≥ 1) en cancer de pulmón existen coincidencias que establecen una relación significativa de la expresión de PDL-1 con la ausencia de mutaciones de EGFR como se

desprende del estudio que hemos realizado. Sin embargo, exponen que la expresión de PDL-1 no se correlaciona con mutaciones de KRAS, hecho que sí hemos podido constatar en nuestra cohorte [2]. En un estudio publicado por Zhang et al. en el año 2019 se constató que la expresión de PDL-1 (≥ 1) se correlacionó de forma significativa con la expresión de translocaciones de cMET. Sin embargo, los datos obtenidos en nuestra cohorte fueron los opuestos respecto a este hecho. En cuanto a mutación de EGFR, la negatividad de PDL-1 se relacionó con las formas no mutadas de EGFR como en los datos de nuestra cohorte [3]. La relación estadísticamente significativa entre la expresión de PDL-1 y el perfil mutacional por NGS podría revelar el papel de estas mutaciones en la susceptibilidad tumoral y la respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Por el contrario, y, a diferencia de la creencia tradicional, en nuestra cohorte el perfil mutacional no se relaciona de forma estadísticamente significativa con el antecedente tabáquico ni con la histología tumoral.

Referencias

1. Mehta A., Vasudevan S., Sharma S., Panigrahi M., Suryavanshi M., Saifi M. et al. Biomarker testing for advanced lung cancer by next-generation sequencing; a valid method to achieve a comprehensive glimpse at mutational landscape. *App. Cancer Res.* 40 (2020).
2. Zhang M, Li G, Wang Y, Wang Y, Zhao S, Haihong P et al. PD-L1 expression in lung cancer and its correlation with driver mutations: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1).
3. Zhang K, Wang G, Guo C, Chen X, Zhang S, Wang W et al. Mutational landscapes and PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):8541.

	PDL-1 negativos	PDL-1 positivos
No mutados	10	13
Alteraciones de EGFR*	4	2
Traslocación de MET*	2	1
Amplificación de CCDN1*	3	0
Mutación de PI3K*	0	4
Alteraciones de FGFR*	3	0
Mutación de RAS*	2	13
Mutación de HER2	1	0
Amplificación de c-myc	0	1
Mutación de BRAF	0	1

Tabla 1. Resumen de las alteraciones genéticas encontradas por NGS por grupo de expresión de PDL-1. * indica relación estadísticamente significativa por Chi-cuadrado ($P < 0,05$).