

## Guías de tratamiento médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el ISSSTE

Aura A Erazo Valle Solís,<sup>1</sup> Carlos Alberto Hernández Hernández,<sup>2</sup> Fernando Aldaco Sarvide,<sup>3</sup> Edwin Franco González<sup>4</sup> y el Grupo de Trabajo en Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas del ISSSTE<sup>5</sup>

### ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

**1. Para la determinación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ¿es posible procesar una muestra suficiente con material de biopsia por aspiración con aguja fina? ¿Qué tamaño de muestra se requiere para la determinación de histología y pruebas moleculares?**

<sup>1</sup> Subdirección de enseñanza, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

<sup>2</sup> Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca.

<sup>3</sup> Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

<sup>4</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional, Mérida.

<sup>5</sup> Héctor Ruiz Calzada, María Isabel Enríquez Aceves, Mónica Edith Serna Camacho, Horacio Astudillo de la Vega, María Teresa Gorraéz de la Mora, Leticia Oliveros Herrera, Alicia Acosta Espinoza, Alejandro Juárez Ramiro, Juan Carlos Cruz López, Andrés Mares Contreras, María del Consuelo Díaz Romero, Homero Fuentes de la Peña, Fernando Delgadillo Madrueño, Julio César Velasco Rodríguez, Claudia Cano Blanco, José Manuel González Avilés.

Correspondencia: Dra. Aura Erazo Valle-Solís, Subdirectora de Enseñanza, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, CP 13100, México, DF. Correo electrónico: aerazo@issste.gob.mx

Recibido: marzo, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Erazo-Valle-Solís AA, Hernández-Hernández CA, Aldaco-Sarvide F, Franco-González E y col. Guías de tratamiento médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el ISSSTE. Rev Esp Méd Quir 2013;18:138-141.

Aunque es posible determinar la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico por biopsia por aspiración con aguja fina, se requieren cuatro a cinco muestras recolectadas con aguja calibre 18-20, que deben contener más de 100 células por biopsia. Una vez obtenida la muestra, deberá extenderse en un portaobjetos y sumergirla en alcohol al 90%; sin embargo, la especificidad y sensibilidad no son adecuadas, por lo que se sugiere que la muestra se obtenga mediante biopsia por trucut. A través de broncoscopia, debe hacerse una biopsia de 2 mm, con un total de al menos cuatro a cinco muestras. Con respecto a la biopsia por tomografía axial computada, se requieren cuatro cilindros de tejido, que deben ser de al menos 1.5 a 2 mm de diámetro y 10 mm de largo, utilizando aguja calibre 18-20, que contengan por lo menos más de 200 células neoplásicas (Cuadro 1).<sup>1,2</sup>

### 2. En la práctica clínica, ¿deben realizarse pruebas de inmunohistoquímica para determinar la histología?

Aunque la distinción entre cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas es todavía primordial, esta clasificación básica ya no se considera suficiente. Los patólogos experimentan mayor presión para subclasificar, incluso en las muestras con poco material. Hoy día no es válido el reporte de *not otherwise specified* —NOS, sin otra especificación—, es decir, no clasificar la muestra en subtipos histológicos. En definitiva, es necesario hacer pruebas de inmunohistoquímica para predecir el subtipo específico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, ya que éste es un factor pronóstico ampliamente ligado a las decisiones de tratamiento.<sup>2</sup>

**Cuadro 1.** Requerimientos mínimos para la determinación de la prueba de mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico<sup>14</sup>

<i>Tipo de biopsia</i>	<i>BAAF 21 g (biopsia por aspiración con aguja fina)</i>	<i>BAAF 19 g (biopsia por aspiración con aguja fina)</i>	<i>Biopsia transbronquial</i>	<i>Biopsia guiada por TAC</i>
Número total de células por biopsia-aspiración	> 100	> 150	> 300	> 500
Núm. de biopsias	4	4	4-5	2-3

Los marcadores utilizados para inmunohistoquímica son: factor de transcripción tiroideo (TTF)-1, el cual es positivo en 80 a 85% de los adenocarcinomas pulmonares y también se encuentra en 20 a 30% de los carcinomas de células grandes; P63 se expresa en todos los carcinomas epidermoides.<sup>3,4</sup>

### 3. ¿Qué tinciones o pruebas deben realizarse para determinar la histología?

Los marcadores utilizados para la inmunohistoquímica son: factor de transcripción tiroideo (TTF)-1, que es positivo en 80 a 85% de los adenocarcinomas pulmonares y en 20 a 30% de los carcinomas de células grandes; P63, que se expresa en todos los carcinomas epidermoides, y también CK5/6.<sup>3</sup>

### 4. ¿Cuáles son las pruebas moleculares que deben realizarse en el cáncer de pulmón de células no pequeñas?

Durante décadas, se han analizado diversos factores pronósticos y predictivos que permiten determinar de una manera más eficaz a qué pacientes tratar y cómo, a fin de brindarles la mejor oportunidad de tratamiento y supervivencia. Uno de los factores pronósticos y predictivos más importantes ha sido la histología. La evidencia científica sugiere que la histología es un factor pronóstico y predictivo. Como parte del creciente esfuerzo por individualizar el tratamiento, debe considerarse que la histología es necesaria para realizar pruebas moleculares. En no pocos ensayos clínicos se ha demostrado que los pacientes con histología adenocarcinoma están en mayor probabilidad de tener mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y ALK; por su parte, los pacientes con histología epidermoide tienen una posibilidad menor de 1% de poseer mutación de EGFR, por lo que se recomienda no determinar EGFR en este grupo de

sujetos. Ésta es la razón por la que actualmente debe establecerse la histología antes de efectuar pruebas moleculares. En los últimos años, se han identificado diversos biomarcadores como marcadores pronósticos y predictivos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, y es importante realizar las pruebas correspondientes para identificar las diversas mutaciones; sin embargo, cabe destacar que estas mutaciones son mutuamente excluyentes en 97%. Deben tomarse en cuenta factores clínicos, como antecedente de tabaquismo e histología, para decidir quiénes son las pacientes aptas para estas pruebas moleculares. Se tiene evidencia de que en histologías como epidermoides, neuroendocrinos y mucinosos, la posibilidad de mutación de EGFR es menor de 1%. La evidencia muestra que en la práctica estas pruebas deben realizarse con base en factores clínicos y no en forma aislada.<sup>2-4</sup>

### 5. ¿A qué grupo de pacientes debe realizarse la prueba del receptor del factor de crecimiento epidérmico?

La prueba de mutación para EGFR debe realizarse desde el diagnóstico y depende de la disponibilidad de suficiente tejido, por lo que es vital que los métodos de biopsia sean optimizados. Se recomienda efectuarla a pacientes con histología adenocarcinoma y sin antecedente de tabaquismo, ya que justamente en ellos se observan mutaciones con mayor frecuencia. La evidencia científica sustenta que es necesario determinar la histología antes de proceder a las pruebas moleculares.<sup>2</sup>

### 6. ¿La prueba de EGFR debe realizarse de manera rutinaria en pacientes con histología epidermoide?

En ensayos clínicos previos, como el EURTAC y otros, se ha observado que la prevalencia de la mutación de EGFR positivo en algunos subtipos histológicos, como el carcinoma de células escamosas, neuroendocrino y mucinoso, es menor de 1%, por lo que un enfoque

pragmático es no realizar esta prueba en pacientes con tales subtipos histológicos.<sup>2,5</sup>

### 7. ¿Cuál es la técnica con la que debe determinarse el receptor del factor de crecimiento epidérmico?

La determinación de las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas es complicada, ya que a menudo se cuenta con una limitada cantidad de muestras, incluso, el acceso a estas pruebas de mutación es restringido.

Existe una variedad de métodos para la determinación de EGFR, algunos de ellos son: análisis directo, secuenciación, inmunohistoquímica y PCR RT. El uso de inmunohistoquímica está limitado, ya que muestra una gran heterogeneidad en los resultados, dando falsos positivos y falsos negativos; y no permite la diferenciación entre los tipos de inserciones y deleciones características del EGFR.<sup>6</sup> La técnica de PCR RT es la de mayor sensibilidad. Es importante que los reportes de la mutación incluyan los datos de bloque de tejido en el que se realizó la prueba, el origen de la muestra, la metodología para determinar la mutación, las deleciones más comunes, como la del exón 19, 20, mutaciones puntuales G719X (exón 18) y T790 m (exón 20), L858R y L861 (exón 21) y la relevancia clínica que éstas tienen en la práctica, como la mutación T790 que predice resistencia a inhibidores de tirosina cinasa.

### 8. ¿Quién debe realizar estas pruebas?

Estas pruebas moleculares deberá realizarlas el departamento de biología molecular, pero no cabe duda que se requiere una estrecha comunicación y coordinación entre todos los departamentos involucrados en el manejo del cáncer de pulmón, entre ellos: neumólogo, radiólogo intervencionista, oncólogo médico, patólogo y biólogo molecular. Estos procesos deben optimizarse para lograr un mayor aprovechamiento del tejido. En México, no todos los hospitales cuentan con departamentos de biología molecular, lo que representa un área de oportunidad.<sup>2</sup>

### 9. A fin de maximizar el uso de la muestra y dar el mayor beneficio a los pacientes, ¿cuál es el papel del patólogo en la preparación de las muestras?

La manipulación de las muestras de tumor aún no se ha estandarizado; sin embargo, se tiene claro que su preservación es fundamental, ya que es más importante la calidad del material de ADN que la cantidad del mismo. Las muestras deben fijarse en forma óptima con una solución *buffer* de formalina al 10%, y evitar el fluido de Bouin y otros fijadores. El tiempo para la fijación debe ser tan corto como sea posible; sin embargo, para mejores resultados se indica un lapso de seis a doce horas para las muestras pequeñas y de 8 a 18 horas para las piezas quirúrgicas grandes. Para otras técnicas, como la extracción de ADN y la prueba de PCR, el tiempo de fijación óptimo no se ha establecido, debido a que las muestras se fijan después de la biopsia, y estas variaciones no se han estandarizado. Se precisan entre una y seis secciones de 5 a 10 µm de grosor para obtener material de ADN, especialmente para los procesos automatizados. Las muestras de citología son adecuadas para el análisis, aunque pueden ser poco confiables, por lo que se sugiere proporcionar tejido; en caso de no ser factible, se requiere la determinación de un botón celular. Nuevamente, según factores clínicos, como el género, antecedente de tabaquismo e histología, esta prueba debe realizarse como primer paso, cuando no se dispone de una muestra suficiente, siguiendo la directriz de que en los pacientes con histologías epidermoides, neuroendocrinos o bronquioalveolares la probabilidad de tener una mutación de EGFR es de 0%. Es necesaria la correlación clínica para determinar las pruebas moleculares. La mayor parte de los hospitales no cuenta con un departamento de biología molecular, pese a que día a día adquiere mayor relevancia debido al rumbo que está tomando la oncología.<sup>2,7</sup>

### 10. ¿En la práctica clínica deben realizarse determinaciones de K-ras y ALK?

El papel de las pruebas de K-RAS en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sigue siendo controvertido; se encuentra mutado en 20 a 30% de los pacientes, en especial en los que tienen histología adenocarcinoma con antecedente de tabaquismo. Las mutaciones de K-RAS son un factor predictor de escasa respuesta a inhibidores EGFR. Las implicaciones clínicas de las mutaciones del gen K-RAS probable-

mente seguirán siendo un área activa de investigación, por lo que su evaluación en la práctica clínica no es necesaria. La valoración de ALK es recomendable y deberá hacerse por prueba de FISH. Otras pruebas moleculares, como ERCC1, RRM1, C met y Her no deberán efectuarse de manera rutinaria en la práctica clínica, ya que no tienen una traducción terapéutica aprobada.<sup>3,4</sup>

#### **11. ¿Cuál sería la sensibilidad y especificidad de las pruebas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) por inmunohistoquímica?**

Los resultados de inmunohistoquímica para la determinación de EGFR se asocian con un aumento en el número de copias de EGFR, pero no necesariamente con el estado mutacional, y este hallazgo se ha confirmado en diversos estudios. Esto significa que, en general, la expresión de EGFR se relaciona con el incremento del número de copias de EGFR, lo que sólo tiene una interpretación clínica cuando la reacción de los anticuerpos es positiva. En diversos ensayos clínicos, la sensibilidad de esta prueba es de aproximadamente 47%, por lo que no puede ser una prueba confiable para la determinación de EGFR.

Estas reacciones falsas positivas se deben, en parte, a la heterogeneidad del tumor, que no permite estandarizar esta prueba para lograr que tenga alta sensibilidad y especificidad.<sup>6</sup>

#### **12. En una prueba del receptor del factor de crecimiento epidérmico con mutación positiva, ¿qué sucedería si se encuentra una mutación secundaria de resistencia, como T790?**

Aunque la mutación de T790 se ha encontrado en 50% de las muestras tumorales de pacientes con resistencia adquirida a gefinitib (Kosaba y colaboradores), es preciso analizar las implicaciones clínicas de esta mutación, ya que también se ha encontrado en sujetos con activación de la mutación EGFR; de tal manera que la expresión de T790 en pacientes con EGFR mutado no contraindica el uso de los inhibidores de tirosina cinasa.<sup>2,7</sup>

En el siguiente número se tratará el tema del tratamiento médico en etapas avanzadas, que son las más frecuentes en este medio.

#### **REFERENCIAS**

1. Solomon SB, Zakowski MF, Pao W, Thornton RH, et al. Core needle lung biopsy specimens: adequacy for EGFR and KRAS mutational analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:266-269.
2. Pirker R, Herth F, Kerr KM, Filipits M, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1706-1713.
3. Shaw A, Hayes N, Martins R. The importance of histology and molecular testing (EGFR and EML4-ALK) in the initial evaluation of advanced non-small cell lung cancer. *Educational Book ASCO* 2011.
4. Aisner DL, Marshall CB. Molecular pathology of non-small cell lung cancer. A practical guide. *Am J Clin Pathol* 2012;138:332-346.
5. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Molecular origins of lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-1380.
6. Angulo B, Conde E, Suárez-Gauthier A, Plaza C, et al. Comparison of EGFR mutation testing methods in lung carcinoma: direct sequencing, real-time PCR and immunohistochemistry. *PLoS One* 2012;7(8):e43842. doi: 10.1371/journal.pone.0043842. Epub 2012 Aug 27.
7. Pirker R, Herth F, Kerr KM, Filipits M, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5:1706-1713.