

CÁNCER PULMONAR: El impacto del enfoque multidisciplinario del perfil molecular para la terapia personalizada del cáncer pulmonar de células no pequeñas

The impact of a multidisciplinary approach to the molecular profile of personalized cancer therapy non-small cell lung

Angélica María Imitola, MD.⁽¹⁾; Alejandra Cañas, MD.⁽²⁾

Rev Colomb Neumol 2013; 24 (4):221-222

REFERENCIA

Blackhall F, Thatcher N, Booton R, Kerr K. The impact on the multidisciplinary team of molecular profiling for personalized therapy in non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;79:101-3.

PREGUNTA

¿Cuál es la razón de ser de un equipo multidisciplinario para la terapia personalizada del cáncer bronco-génico de célula no pequeña?

DISEÑO

Revisión no sistemática de la literatura.

CONCLUSIÓN

En el artículo se explora los desafíos del equipo multidisciplinario en el tratamiento del cáncer bronco-génico de célula no pequeña, se anota la necesidad de diagnósticos moleculares y se anticipa cómo los roles de trabajo y responsabilidades de los miembros del equipo pueden desarrollarse para lograr la terapia personalizada de la enfermedad.

COMENTARIO

Este artículo describe la importancia de conformar un equipo multidisciplinario para enfocar integralmente

al paciente con cáncer pulmonar, identificando las características particulares de cada paciente y haciendo énfasis en la importancia del diagnóstico molecular, el cual ha emergido como uno de los pilares fundamentales en los últimos 10 años. El equipo de trabajo estaría conformado por diferentes especialistas incluyendo oncólogo y radioterapeuta oncólogo con conocimiento en patología torácica, cirujano de tórax, patólogo, neumólogo y equipo de enfermería especializada, cada uno con funciones y objetivos determinados.

La importancia del diagnóstico molecular para instaurar la terapia dirigida según el genotipo del tumor se ha ratificado con dos pruebas específicas: La identificación de las mutaciones para el gen receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) antes de instaurar la terapia de primera línea con erlotinib o gefitinib.

En segundo lugar, la identificación del gen para linfoma anaplásico de cinasas (ALK) previo a la terapia con crizotinib. Las alteraciones moleculares permiten identificar la mejor terapia dirigida según la mutación identificada. Si bien se ha identificado hasta el momento que el 2-7% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas tienen la mutación ALK, al ampliar el tamizaje se podría identificar mayor número de pacientes con dicha alteración. Las mutaciones ALK parecen ser más comunes en pacientes con adenocarcinoma con mínima o ninguna exposición a cigarrillo, con tumores EGFR y KRAS. En la fase I del estudio

⁽¹⁾ Residente segundo año Medicina Internal, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Internista, Neumóloga, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Doctora Alejandra Cañas. Correo electrónico: aleja.canas@javeriana.edu.co

Recibido: diciembre 10 de 2012. **Aceptado:** diciembre 20 de 2012.

realizado con 119 pacientes en el cual se identificó la mutación AKL, a los cuales se le administró posteriormente tratamiento con crizotinib, presentaron una respuesta tumoral del 61% y control de la enfermedad en 79% a las 8 semanas, con un promedio de supervivencia (PFS) de 10 meses. De tal manera los marcadores tumorales podrían ser fundamentales para escoger la mejor quimioterapia dirigida contra el tumor.

La realización de técnicas moleculares se ha tornado cada vez más relevante en la clínica. Para el procesamiento correcto es necesaria la adecuada toma de biopsias, por lo cual realizar un entrenamiento adecuado al personal especializado, neumólogos y radiólogos intervencionistas, es fundamental. Los oncólogos y patólogos deberán determinar la mejor forma de procesamiento de la muestra. Para detectar la mutación ELM4-ALK se han descrito múltiples técnicas, la principal prueba para tamizaje podría considerarse la inmunohistoquímica para la expresión de la proteína ALK. Como prueba confirmatoria se dispone de la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), esta última en casos no conclusivos. Dado la dificultad en la interpretación, se requiere de un entrenamiento especial en la lectura de resultados con técnica FISH, sin embargo como desventajas podríamos mencionar su alto costo y dificultad en el procesamiento.

La inmunohistoquímica se puede aplicar en los tejidos y en investigación en laboratorio, sin embargo depende de los anticuerpos utilizados, preparación del tejido, sistema de clasificación, y la experiencia del lector de los resultados. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR) es altamente sensible pero solo puede detectar las variantes de ALK ya conocidas, por lo cual los paciente que porten mutaciones no conocidas podría no ser detectados.

Por ejemplo en el caso hipotético de un paciente con baja o ninguna exposición al cigarrillo, que presenta un carcinoma pulmonar de célula no pequeña, se podría realizar el test EGFR además de biopsia para estadificación. Si dicho test es negativo, se podría tomar la determinación de realizar el test para la mutación ALK por inmunohistoquímica. De ser positivo se realizaría el test de confirmación con hibridación in situ con fluorescencia (de la sigla FISH). A medida que se logre la identificación de nuevas mutaciones oncogénicas se espera igualmente identificar nuevos esquemas diagnósticos y terapias dirigidas.

Una alternativa podría ser realizar los test en paralelo de tal manera que se pueda acelerar el proceso y determinar el mejor esquema de tratamiento según los resultados. Sin embargo, este proceso llamado test de "reflejo", ha demostrado en la experiencia ser un empleo innecesario de recursos, así como no aplicable en muchos casos dado que se requiere de diferentes procesamientos de la muestra según el marcador a validar y la técnica a utilizar. Una de las ventajas de la inmunohistoquímica es que la adición de uno o más anticuerpos marcadores es fácil de implementar. Este es uno de los retos dado que a medida que aparezcan más objetivos moleculares se deberán refinar las funciones del equipo y las técnicas de procesamiento.

En conclusión, los protocolos y funcionamiento del equipo multidisciplinario tendrán que ajustarse para permitir la aplicación de test rápidos a pacientes con tumores ALK positivo, especialmente a aquellos con enfermedad avanzada. Igualmente se requerirá una adecuada muestra para aplicar las diferentes técnicas antes mencionadas, lo cual comprende modificaciones en la toma de la biopsia o cambios en el procesamiento. El reto para el futuro es lograr un abordaje individualizado de una patología tan relevante, enfocado en el diagnóstico molecular y del tal manera lograr terapias dirigidas y más eficaces.