Colección

Artículos Comentados

Serie

Cáncer de Pulmón

Recomendaciones sobre la Implementación de Evaluaciones Moleculares en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Oncologist
20(10):1175-1181, Oct 2015

Comentario Crítico

Dra. Clara Roffé

Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Recomendaciones sobre la Implementación de Evaluaciones Moleculares en Pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

La evaluación molecular y las terapias dirigidas pueden ser estrategias diagnósticas y terapéuticas valiosas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. El presente artículo plantea las principales recomendaciones para que su implementación sea efectiva.

Introducción

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y representó aproximadamente un 27% de los fallecimientos por cáncer en los Estados Unidos en el año 2014. El 84% de los casos de cáncer de pulmón son de células no pequeñas (CPCNP) y en más de la mitad de ellos son individuos con enfermedad avanzada. Clásicamente, estos pacientes eran sometidos a quimioterapia doble basada en platino, con escasos resultados en la supervivencia y elevada toxicidad. Una mayor comprensión de las vías moleculares vinculadas con la carcinogénesis permitió la creación de nuevos agentes para el tratamiento del CPCNP. Por ejemplo, los pacientes con mutaciones que aumentan la actividad de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth receptor factor)* o con rearreglos de la quinasa de linfoma anaplásico (ALK), demostraron resultados sin precedentes cuando fueron tratados con inhibidores de la tirosina quinasa (ITQ).

Debido a la importancia del diagnostico certero y precoz, diversas sociedades profesionales han incorporado en sus recomendaciones la evaluación de biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento adecuado de los pacientes con CPCNP; sin embargo, la aplicación representa un desafío. La obtención de muestras de tejido adecuadas para el procesamiento molecular es una de las principales barreras.

El presente artículo resume la opinión de tres consejos asesores y propone cómo podrían superarse las barreras en la implementación de las pruebas de biomarcadores.

El desafío de permanecer actualizado con la rápida evolución de los estándares de práctica

Las opciones diagnósticas y terapéuticas para los distintos subtipos de cáncer se expanden con rapidez y generan dificultades para manejar estos avances. La lista de terapias dirigidas también se incrementa, tal es así, que en el año 2014, más de 320 agentes iniciaron ensayos clínicos o fueron aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón. En los últimos años, fueron caracterizadas distintas mutaciones tanto en adenocarcinoma como en carcinomas escamosos de pulmón. El conocimiento de los marcadores biológicos, las terapias dirigidas asociadas y sus usos clínicos puede generar confusión en la comunidad médica. Así, también los procedimientos diagnósticos para obtener muestras de tejido adecuadas para la evaluación molecular requieren conocimiento de los posibles problemas que podrían afectar su obtención.

Recomendación 1A: los médicos tratantes deben promocionar a un médico de referencia para educar a colegas en su región o comunidad.

Los recientes descubrimientos y la proliferación de información genómica relevante sobre el CPCNP se encuentran en los lineamientos del *College of American Pathologists*(CAP), de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) y de la *Association for Molecular Pathology* (AMP).También se recomienda la promoción de un médico experto capaz de educar al equipo de salud y que reconozca los recursos disponibles. El uso de herramientas digitales, como la *List of Cleared Approved Companion Diagnostic Devices* de la *Food and Drug Administration*, las normativas de la *National Comprehensive Cancer Network* y la herramienta *My Cancer Genome* pueden proveer información útil a los médicos en lo que respecta a los últimos avances en marcadores moleculares. El profesional experto debería asumir la responsabilidad de evaluar la información disponible y establecer un vínculo estratégico con el personal del laboratorio con el fin de que los requerimientos de la muestra de tejido puedan ser cumplidos. Esta función podría ser cubierta por un médico oncólogo, ya familiarizado con la información científica; sin embargo, otros profesionales de otras disciplinas podrían cumplir esta función.

Recomendación 1B: se deben establecer lugares formales para la educación sobre biomarcadores.

Si bien el formato óptimo para la educación sobre biomarcadores no se encuentra claramente establecido, se piensa que es eficaz la comunicación en espacios formales como los comités multidisciplinarios, las conferencias sobre cáncer y los programas continuos de educación médica. Las reuniones multidisciplinarias sobre tumores deben ser alentadas en la comunidad médica, fortaleciendo los incentivos institucionales y adaptándose a las realidades de los horarios de los médicos.

Dentro de los sistemas de salud integrados, la aplicación de las directrices generalmente comienza en un centro; no obstante, dicho centro puede carecer de la capacidad de aplicar estas directrices en toda la red. El establecimiento de medidas de calidad y el compromiso individual de cada centro dentro del sistema, puede colaborar con la adhesión a la realización de pruebas moleculares por la institución. La educación sobre la importancia de las pruebas moleculares debe extenderse más allá del equipo oncológico y alcanzar a los hospitales de la comunidad y a los médicos de atención primaria.

Las directrices actuales sobre el CPCNP recomiendan el uso de ITQ en pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o con rearreglos de ALK. Consecuentemente, las pruebas moleculares y las terapias dirigidas son estrategias a tener en cuenta en todos los pacientes apropiados.

El reto de la falta de recursos y la comunicación entre los grupos de interés

La ejecución de planes terapéuticos en la era de las terapias dirigidas requiere una enorme coordinación entre diferentes disciplinas, incluidas la clínica oncológica, la enfermería, la patología, la neumonología, la radiología intervencionista y la cirugía torácica. Los centros médicos fomentan esta interacción mediante conferencias multidisciplinarias.

Al realizarse la evaluación inicial del paciente o las biopsias, muchos médicos no consideran necesarias las pruebas mole-

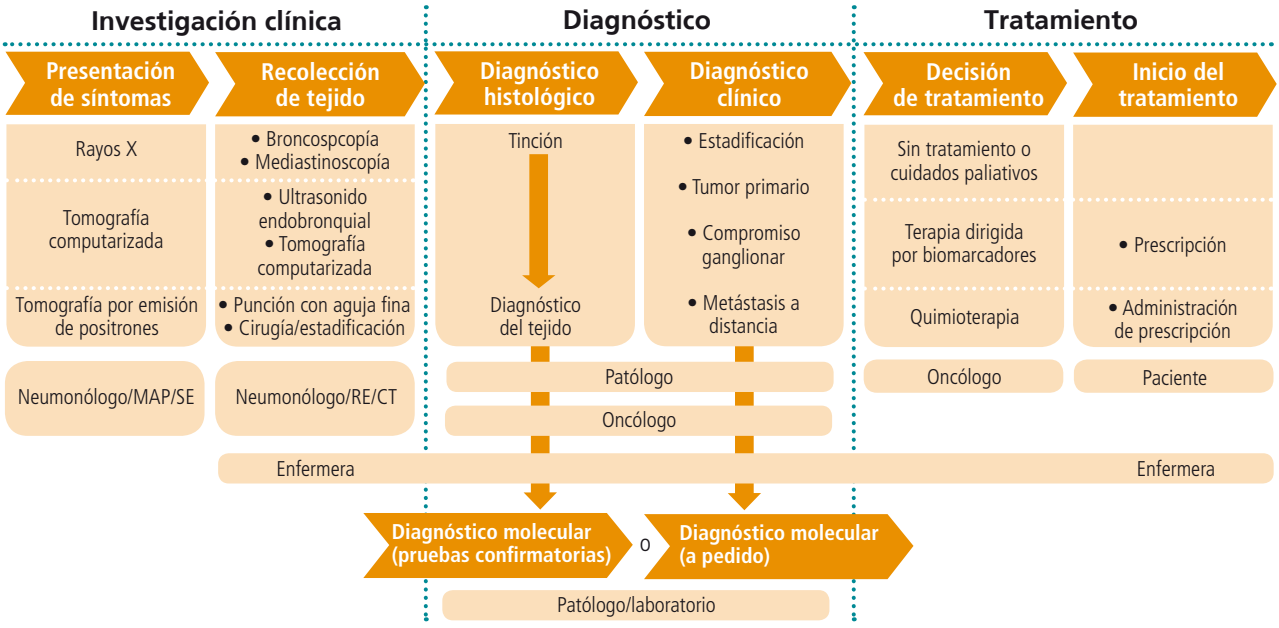

Figura 1. Experiencia del paciente con cáncer de pulmón. El diagrama presenta una descripción general de lo que puede experimentar un paciente típico durante el curso del plan de tratamiento desde el momento en el que el enfermo se presenta con síntomas. Las 3 etapas principales son la investigación clínica, el diagnóstico y el tratamiento. La figura muestra también los correspondientes profesionales de la salud que actúan en cada etapa. Las etapas en el seguimiento del paciente con CPCNP enfatizan la importancia de la coordinación entre las diferentes disciplinas para el diagnóstico y tratamiento del CPCNP desde la perspectiva de un enfoque guiado por biomarcadores.

MAP, médico de atención primaria; SE, sala de emergencias; RE, radiólogo de emergencias; CT, cirujano torácico.

culares; del mismo modo, los patólogos en muchas oportunidades no tienen el tiempo o los recursos necesarios para asegurar una obtención de tejido adecuada y una evaluación molecular cuando está indicada. La fragmentación que puede existir en el abordaje inicial del paciente, el procedimiento de biopsia, la interpretación de la evaluación médica y el compromiso del médico pueden afectar la comunicación y comprometer la decisión sobre la evaluación de biomarcadores.

Los laboratorios, en muchas oportunidades, no tienen la infraestructura para procesar, almacenar y preparar las muestras para evaluaciones moleculares de rutina. Si se utiliza un laboratorio externo, aparecen complicaciones como a qué laboratorio referirse, cómo será comunicado el resultado y cómo afectará la información la evolución del paciente.

A pesar de los avances, los pacientes tratables continúan representando una minoría de los casos. De esta forma, estos desarrollos no son completamente tenidos en cuenta por los clínicos.

Recomendación 2A: en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón en etapa avanzada, sería ideal la evaluación por un equipo multidisciplinario.

Los autores enfatizan la importancia de los comités multidisciplinarios sobre tumores para facilitar el abordaje coordinado. La realización de estas reuniones transversales en etapas iniciales de la investigación del paciente, permite al equipo de salud trabajar en conjunto y discutir las estratégicas específicas. De esta forma, se facilita no sólo la educación a otros sobre los lineamientos actuales sino también la oportunidad de volver operativo el proceso de evaluación molecular.

Recomendación 2B: cada institución debe establecer una política de pruebas moleculares que cubra las pruebas confirmatorias.

Las pruebas confirmatorias son una política que evita que las ordenes médicas sean repetidas para cada paciente individual, esta orden estándar podría colaborar con los procesos de evaluación. A diferencia de lo que sucede en el cáncer de mama, la obtención de tejido pulmonar es un proceso más complejo y la evaluación molecular no siempre se realiza en pacientes con adenocarcinoma metastásico de pulmón. De manera similar, las muestras citológicas obtenidas de derrames pleurales también pueden ser definidas como metastásicas de acuerdo con la estadificación TNM.

Recomendación 2C: las enfermeras pueden ayudar a optimizar la atención al paciente y facilitar la comunicación entre equipos multidisciplinarios.

Las normativas CAP/IASLC/AMP indican que los resultados de las evaluaciones moleculares deberían estar disponibles en 10 días hábiles. Dado que el tiempo y los recursos de los profesionales de la salud son limitados, se puede plantear un papel importante de las enfermeras en lo que es el cuidado de la salud y la colaboración en el proceso de pruebas moleculares. Determinar la función específica de las enfermeras es esencial para asegurar una actuación óptima del equipo multidisciplinario. Las responsabilidades pueden ser el ingreso de datos, facilitar la comunicación entre distintas especialidades, la organización de los casos clínicos en los comités, los cuidados de supervivencia y la evaluación clínica de los resultados. Datos recientes sugieren que la integración de una enfermera en el cuidado de pacientes con cáncer mejora la experiencia del enfermo y reduce los problemas en la atención.

Recomendación 2D: los registros electrónicos de salud deben mantenerse y compartirse entre los distintos equipos multidisciplinarios.

La importancia de los registros de salud electrónicos no puede ser menospreciada, ya que no sólo permiten compartir, de forma segura, la información de los pacientes sino que también pueden utilizarse para crear aplicaciones e intervenciones en el proceso de la evaluación molecular. Los formularios, tanto en papel como electrónicos, facilitan la comunicación multidisciplinaria. Las casillas de verificación podrían ser utilizadas para capturar impresiones clínicas y estadificar.

El desafío de optimizar la obtención y el procesamiento de tejidos

La mayor parte de los casos de CPCNP son diagnosticados sobre la base de pequeñas biopsias que frecuentemente no son suficientes para realizar evaluaciones moleculares; sin embar-

go, maximizar la cantidad y calidad del tejido presenta diversas complicaciones.
En primer lugar, la persona que lleva a cabo el proceso puede no encontrarse familiarizada con las nuevas normas que sostienen la evaluación molecular. Asimismo, pueden sentir que existen riesgos adicionales. En segunda instancia, aún no está claro cuál procedimiento técnico sería superior a otros en lo que respecta a obtención de muestras para la evaluación molecular. Si bien se han pensado a las biopsias de núcleo como superiores a los especímenes citológicos, la información reciente sugiere un 98% de éxito para la evaluación de EGFR y KRAS en estas últimas. Así, la decisión con respecto a la obtención inicial de tejido involucra sobrepasar los riesgos de llevar a cabo un procedimiento invasivo con la capacidad de obtener una cantidad mayor de tejido frente a procedimientos menos invasivos que suponen un menor riesgo para el paciente. Se piensa también que los avances futuros permitirán realizar evaluaciones moleculares con menores cantidades de tejido; no obstante, la falta de información prospectiva que establezca la técnica óptima aumenta las dificultades.
Por último, la falta de comunicación entre quienes realizan el procedimiento y los patólogos puede llevar a la obtención de muestras inadecuadas de tejido que podrían generar biopsias repetidas y prolongación del tiempo hasta el diagnóstico y la implementación de las terapias dirigidas.

Recomendación 3A: quienes adquieren el tejido y los patólogos deben comunicarse de forma eficaz para asegurar que la muestra de tejido obtenido tenga la cantidad y calidad suficiente para realizar la evaluación molecular.
La evaluación *in situ* de la cantidad y calidad de tejido obtenido debe realizarse siempre que sea posible establecer una comunicación adecuada entre los patólogos y los médicos encargados de la obtención del tejido. La evaluación rápida *in situ* permite reducir sustancialmente el riesgo de obtener muestras inadecuadas y ayuda a alinear los objetivos de la obtención de tejido.

Recomendación 3B: las decisiones sobre el procedimiento óptimo de diagnóstico para la prueba molecular debería ser individualizado e incluir un análisis de riesgo-beneficio.
Esta recomendación enfatiza la importancia de un médico experto para educar a otros acerca de la relevancia clínica de la evaluación molecular, así como la forma más segura de adquirir tejido, ya que una muestra adecuada permitiría facilitar la evaluación molecular por parte del equipo de patología.
A pesar de que los criterios específicos sobre el tamaño de la muestra y el contenido tumoral han sido publicados, existen inquietudes sobre la aproximación óptima a esta información. Estos temas deben ser abordados por equipos multidisciplinarios de manera continua. Puede reconocerse que la primera biopsia es generalmente la más importante; sin embargo, no existe consenso sobre el procedimiento diagnostico óptimo para la evaluación molecular. La decisión sobre el procedimiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta los riesgos y los beneficios de maximizar la cantidad y calidad del tejido.

Recomendación 3C: deben realizarse esfuerzos para asegurar la identificación oportuna de los biomarcadores.
Las normativas CAP/IASLC/AMP recomiendan priorizar la evaluación de EGFR y ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico. En los pacientes con CPCNP, particularmente en carcinomas no escamosos metastásicos, recomiendan utilizar secuenciación de nueva generación (SNG), con la evaluación de mutaciones en EGFR, rearreglos en ALK, o ambos. La secuenciación de biomarcadores individuales ha sido sugerida como una forma de aumentar la eficiencia de la evaluación molecular y preservar las muestras de tejido. A pesar de que la SNG permite detectar un gran abanico de biomarcadores en una sola prueba, estos paneles amplios toman tiempo en completarse; asimismo, se sugiere un máximo de 10 días hábiles para obtener los resultados. Los paneles de SNG son útiles para evaluar pacientes para múltiples biomarcadores y determinar su elegibilidad para ensayos clínicos, y si bien no hay un consenso claro, algunos consideran el uso de esta metodología como válida para la detección de mutaciones en EGFR y reordenamientos en ALK.

Recomendación 3D: el uso eficiente de líquido pleural podría facilitar la evaluación molecular.
Con respecto al líquido pleural, si se lleva a cabo una toracocentesis en primera instancia y se observa alta celularidad, esta muestra debería utilizarse para la evaluación molecular, siempre y cuando la cantidad sea suficiente.

Conclusión

Los autores concluyen que la aplicación de las normativas sobre evaluación molecular se asocia con varios desafíos: la educación, la comunicación y la manipulación de tejidos, entre otros. Sumado a esto, el antecedente de resultados mediocres en el tratamiento del CPCNP puede generar pesimismo por parte de la comunidad médica.
El presente artículo recolecta las recomendaciones de los autores para superar estas barreras, con el objetivo de, por un lado, asegurar que todos los pacientes apropiados con CPCNP sean evaluados para marcadores moleculares relevantes, y por otro, plantear que las evaluaciones moleculares se encuentran disponibles para la prescripción desde etapas tempranas.
Los médicos expertos pueden usar tanto los comités intrahospitalarios como la comunicación informal para educar al equipo de salud en lo que respecta a la relevancia clínica de la evaluación molecular y la mejor forma de obtener tejido. Se plantea también que los procesos para la obtención de tejido deben ser individualizados con el objetivo de maximizar los beneficios y la cantidad de tejido. El papel de las enfermeras también puede agilizar la atención a los pacientes y facilitar la comunicación entre todas las partes interesadas.
Por último, los autores mencionan que, a medida que se identifican nuevos biomarcadores, diagnósticos y tratamientos, la forma en que los médicos lo implementan deben ser evaluadas constantemente para asegurar que los pacientes puedan obtener los beneficios completos de la medicina moderna.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Título original: Molecular Testing for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: How to Implement Evidence-Based Recommendations
Traducción textual: Prueba Molecular para el Tratamiento de Metástasis de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas: Cómo Implementar Recomendaciones Basadas en la Evidencia
Autores: Levy B, Chioda M, Hirsch F y colaboradores
Fuente: Oncologist 20(10):1175-1181, Oct 2015

Comentario crítico

La Evolución en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón, un Desafío para el Equipo de Salud

Dra. Clara Roffé
Médica Oncóloga
Directora Médica
Laboratorio Tuteur, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El estudio de las características moleculares y genómicas del cáncer de pulmón, específicamente del adenocarcinoma, ha permitido definir subgrupos de pacientes que se han beneficiado con terapias dirigidas, como los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés) y de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). El tratamiento con estos agentes en individuos con mutaciones activadoras en EGFR y ALK ha resultando en mejoras significativas inéditas en términos de tasa de respuesta y de supervivencia libre de progresión, en comparación con aquellos pacientes tratados con quimioterapia.

La determinación temprana de las mutaciones permite al médico iniciar rápidamente la primera línea de tratamiento con estos inhibidores.

Las distintas guías de diagnóstico y tratamiento y los consensos (ASCO, NCCN, CAP/IASLC/AMP, ESMO, Consenso Nacional Intersociedades sobre Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas) recomiendan la determinación temprana de las mutaciones a fin de contar con esta herramienta en la definición precoz del tratamiento con terapias dirigidas.

El descubrimiento de nuevos biomarcadores y el desarrollo consecuente de agentes específicos obligan al equipo tratante a actualizarse en forma continua en las nuevas terapéuticas. Además, surge el desafío del óptimo manejo de las muestras de tejido para la mejor valoración de las mutaciones genéticas.

Las recomendaciones presentes en el artículo tienen como objetivo tratar de normatizar las acciones a nivel de los distintos integrantes del equipo de salud involucrado en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Es fundamental la implementación de estrategias de educación médica continua a fin de actualizar los conocimientos sobre las características genómicas del cáncer de pulmón, sus biomarcadores, blancos moleculares y drogas dirigidas a fin de que los oncólogos tengan a disposición las herramientas necesarias en el momento de definir un diagnóstico molecular y, consecuentemente, el tratamiento más adecuado a las características del paciente en cuestión, en un contexto de permanente descubrimiento de nuevos blancos moleculares “druggables” y de desarrollo de nuevos compuestos dirigidos.

Con respecto al equipo de salud involucrado en la atención del paciente portador de cáncer de pulmón, integrado por neumonólogos, cirujanos, oncólogos clínicos, radiólogos y patólogos, es fundamental una interrelación y comunicación permanente. El propósito de esta labor en conjunto es articular las acciones necesarias para optimizar el período de diagnóstico, ya que cuanto más temprana sea la obtención del resultado, mejor será el *timing* del inicio de la terapia, sobre todo cuando estamos frente a la implementación de una primera línea.

Los comités multidisciplinarios tienen una importancia fundamental en esta instancia para consensuar la tarea.

Un punto sensible y que demanda una atención muy especial es el manejo de la muestra de tejido para la identificación de las mutaciones, y es fundamental que presente determinadas características que permitan un adecuado proceso de obtención de material genético viable.

Muchas veces la muestra de archivo de anatomía patológica no es la mejor o la más apropiada para obtener la cantidad y calidad de ADN necesarias para una evaluación correcta.

Muestras pequeñas o tratadas con medios de fijación inadecuados para la preservación del ADN son algunas de las dificultades que se presentan a la hora del análisis molecular preliminar.

Es importante el trabajo del profesional que realiza la toma de tejido para que sea suficiente y de buena calidad, y que esté familiarizado con la necesidad de la determinación de las mutaciones en este tipo de pacientes. Es primordial también que haya una fluida comunicación con el equipo encargado del manejo posterior del tejido con respecto al método primario de fijación/conservación para no alterar la calidad del contenido genético.

El tiempo que demanda el procesamiento de la muestra en el laboratorio de patología molecular también es objeto esencial de atención, ya que luego de la obtención del material de biopsia, lo ideal es que el resultado definitivo esté disponible como máximo en diez días hábiles.

Las etapas en esta instancia son varias, desde la estimación de la viabilidad, hasta la obtención del material genético, su identificación y la realización del informe final. Cuanto antes el oncólogo disponga del perfil molecular del tumor que presenta el paciente, más tempranamente podrá definir la terapia adecuada.

En conclusión, son varios los desafíos a enfrentar por el equipo de salud frente a la importante evolución en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón; el objetivo de estas recomendaciones es lograr la mejor articulación posible de las herramientas disponibles en pos del manejo más eficaz de estos pacientes.

TUTEUR

BIOMAKERS®
MOLECULAR PATHOLOGY & RESEARCH

PROGRAMA TUTEUR DE DETERMINACIÓN DE MUTACIONES EN EGFR

En la era de la Medicina Genómica y de la Farmagenómica, la identificación de las mutaciones activadoras de EGFR para el tratamiento de 1ª línea del Adenocarcinoma de Pulmón permite identificar subpoblaciones de pacientes sensibles a Gefitinib y Erlotinib, con valor predictivo de respuesta.

El Programa Tuteur de Determinación de Mutaciones en EGFR, con una logística optimizada y tiempos de procesamiento bien definidos, permite que en 7 días el Médico Tratante disponga del resultado del testeo para poder definir la terapéutica adecuada en tiempo y forma, para que el paciente comience a ser tratado eficientemente.

Informes con interpretación exclusiva y personalizada

BIOMAKERS® elabora informes exclusivos y personalizados, con desarrollo e interpretación basados en una extensa revisión de literatura científica y bases de datos internacionales de registro de mutaciones, que le otorgan un contexto clínico a cada perfil mutacional en pos de que el profesional pueda tomar una correcta decisión terapéutica.

CONTACTO

Por consultas o solicitud de testeos usted puede comunicarse con nuestros ***representantes de ventas*** o puede llamar de lunes a viernes de 9 a 17hs al 011 5787-2026 (línea directa) o al 011 5787-2222 (líneas rotativas). También puede comunicarse por e-mail a la siguiente dirección: *egfr@tuteur.com.ar*

CALIDAD E INVESTIGACIÓN AL SERVICIO DE LA SALUD

Encarnación Ezcurra 365 Piso 3, C1107CLA, Buenos Aires, Argentina - Tel./Fax: (54 11) 5787 2222
www.tuteur.com.ar

TUTEUR