

**DOCUMENTO
DE OPINIÓN
DE EXPERTOS
SOBRE EL
TEST REFLEJO
EN CÁNCER
DE PULMÓN**



GRUPO DE EXPERTOS



Dra. Ana Collazo Lorduy
Oncología Médica, Hospital Universitario
Puerta De Hierro Majadahonda



Dra. Esther Conde Gallego
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid



Dr. Javier Flandes Aldeyturriaga
Servicio de Neumología Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz, Madrid



Dra. Mª Dolores Lozano Escario
Anatomía Patológica, Clínica
Universidad de Navarra



Dra. María Rodríguez Pérez
Cirugía Tóraca, Clínica
Universidad de Navarra

Introducción

La importancia de la **caracterización molecular** para el **correcto manejo de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)** se ha demostrado en distintos trabajos. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad metastásica, aquellos con los resultados del perfil molecular completo antes de la primera línea (1L) de terapia tuvieron mejores resultados de supervivencia global (SG).¹ La identificación de las alteraciones moleculares presentes en estos tumores y la utilización de terapias dirigidas contra estas ha mostrado una notable mejora en el pronóstico de los pacientes en comparación con los tratamientos anteriores no dirigidos.²

Recientemente, un grupo de expertos internacionales ha publicado un artículo recomendando el **test reflejo** iniciado automáticamente **por parte del patólogo tras el diagnóstico histológico** como la **manera más eficaz** para **estandarizar el análisis de biomarcadores en el CPCNP** y asegurar la rápida obtención de la información de estos biomarcadores. Esta información es fundamental para que el **comité multidisciplinar** pueda discutir acerca del **abordaje terapéutico** más eficiente para cada paciente.³

AstraZeneca ha reunido a un **grupo de expertos**, entre los que se encontraban representantes expertos de Neumología, Cirugía Torácica, Anatomía Patológica y Oncología Médica, para debatir acerca de la **necesidad de implementación del test reflejo** a nivel **nacional**.

Definición Nacional del Test Reflejo

Este grupo de expertos recomiendan la siguiente definición del test reflejo en la determinación de biomarcadores en el CPCNP:

Activación directa del estudio de biomarcadores, por parte del patólogo, tras su diagnóstico histológico de cáncer de pulmón, en la primera muestra disponible y en cualquier estadio de la enfermedad. Se recomienda, a ser posible, utilizar la biopsia diagnóstica inicial para la realización de estas determinaciones. La implementación del test reflejo ha de ser consensuada dentro del comité multidisciplinar de tumores.

La incorporación del test reflejo en la biopsia diagnóstica permite al comité multidisciplinar disponer a tiempo de la información de biomarcadores necesaria para guiar la toma de la decisión terapéutica más adecuada para cada paciente, incluyéndose las nuevas estrategias de neoadyuvancia o adyuvancia en los tumores resecables, la priorización de los pacientes que vayan a derivarse a cirugía y se beneficien de un tratamiento adyuvante dirigido, anticipar el inicio del tratamiento en los estadios avanzados/metastásicos y asegurar la estandarización del manejo de los pacientes de CPCNP.

Solución

El comité de expertos recomienda que **en cada centro se elabore un protocolo propio de test reflejo, estableciendo los pasos** que aseguren la llegada a Anatomía Patológica de una **muestra adecuada en cantidad y calidad**, con una **óptima preanalítica**, que permita al patólogo el **mejor aprovechamiento de la misma** para asegurar la **realización de un completo diagnóstico (histológico y molecular) y la obtención a tiempo** de estos resultados.

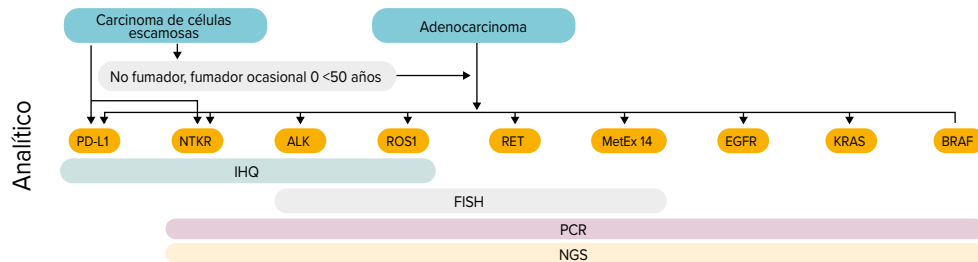
Percepción

Los expertos reunidos concluyen que el concepto de test reflejo no es universalmente conocido por las diferentes especialidades que forman el comité multidisciplinar o incluso por los patólogos de otras especialidades/patólogos generalistas, por lo que recomiendan realizar una **labor de educación entre todos los profesionales que forman el comité y las diferentes especialidades dentro del departamento de anatomía patológica con el fin de asegurar la correcta implantación del test reflejo para la obtención de biomarcadores en los tumores torácicos**.



Perfil de paciente

La última actualización de las guías SEAP-SEOM indica que, independientemente del estadio de la enfermedad, se recomienda la realización de los diferentes biomarcadores mostrados en la figura:⁴



Se recomienda la realización de los biomarcadores **PD-L1, EGFR, ALK, ROS1, RET, METEx-14, KRAS, NTRK y BRAF** para, al menos, los pacientes con histología de adenocarcinoma y las subpoblaciones de carcinoma escamoso (<50 años o no fumadores/fumadores ocasionales), estando recomendado, de ser posible, el análisis de todos estos biomarcadores en toda la población de pacientes de CPCNP. Así mismo, este abordaje es muy útil para facilitar el reclutamiento de los pacientes en ensayos clínicos en el caso de no existir fármacos disponibles con precio-reembolso aprobado. **Para el resto de los pacientes con histología escamosa se recomienda, como mínimo, el análisis de PD-L1, NTRK y KRAS.**

Propuesta

El enfoque técnico más rentable desde el punto de vista de tiempo de respuesta, rentabilidad en el uso de la muestra y coste por paciente es la combinación de NGS e IHQ para PD-L1.⁵ La decisión de testar con la tecnología NGS a todos los pacientes y/o todos los estadios permite acotar los tiempos de respuesta, ayudando al comité multidisciplinar a tomar una decisión terapéutica correcta y agilizar el inicio del tratamiento.

De no ser posible la realización de NGS y PD-L1 a todos los pacientes, los expertos recomiendan que, **al menos, y como mínimo, los pacientes de estadios tempranos sean analizados para EGFR, ALK y PD-L1, tal y como recomiendan las guías americanas de la NCCN.**⁶

La decisión de tratar a los pacientes de los estadios tempranos con la combinación de **inmuno y quimioterapia neoadyuvante basándose en exclusiva en la expresión de PD-L1 puede ser ineficaz si el paciente presenta alguna alteración**

molecular accionable como las detectables en los genes EGFR y ALK (entre un 44-71 % de tumores EGFRm sobreexpresan PD-L1 en más del 1 % de las células tumorales). **Estas alteraciones, según las guías SEAP-SEOM⁴, se asocian con menos probabilidad de respuesta a los tratamientos con inmunoterapia** (inhibidores del *checkpoint*). De ahí la necesidad de conocer el estatus mutacional de EGFR o ALK antes del inicio de tratamiento con la inmunoterapia en cualquier estadio de la enfermedad y de emplear la biopsia diagnóstica en los pacientes resecables.

¿Quién toma la decisión sobre qué se testa?

¿Cuál es la mejor estrategia para la realización de biomarcadores?

Para dar respuesta a estas dos cuestiones, además de aclarar la definición del test reflejo, los expertos recomiendan analizar el papel de las diferentes especialidades dentro del comité para la implementación de un testing reflejo eficiente.

Papel de cada especialidad en la implementación del test reflejo y puntos clave para asegurar su correcta implementación



Su **papel es clave** al ser responsable de **garantizar una muestra adecuada** para el laboratorio de Patología Molecular que permita no sólo **el subtipaje histológico**, sino la **completa caracterización molecular** del tumor.



Acción

Dar a conocer el test reflejo entre los Neumólogos y el papel relevante que desempeñan en el proceso de obtención de una muestra adecuada. Hay que destacar la necesidad de lograr una buena **interacción con el equipo de anatomía patológica para la realización de ROSE** (*Rapid On-Site Evaluation*) que asegure obtener una muestra de calidad y cantidad suficiente.

Cuestiones

- ▶ **La incorporación del ROSE** al proceso de EBUS/EUS es un punto crítico para confirmar que el neumólogo ha obtenido un material adecuado para la correcta clasificación histológica y el análisis molecular completo. Permite al patólogo iniciar el diagnóstico del paciente y distribuir adecuadamente la muestra obtenida para las diferentes técnicas, asegurando su mejor aprovechamiento. La determinación de ROSE se debería de realizar idealmente con un patólogo en la sala de extracción, pero de no estar disponible, un citotécnico o el propio neumólogo podría realizar este procedimiento, que finalmente ha de ser analizado por personal entrenado en la interpretación del mismo.
- ▶ En caso de que la muestra sea extraída por el **radiólogo intervencionista, los expertos recomiendan realizar improntas analizadas por ROSE para confirmar si la muestra es adecuada.**
- ▶ El porcentaje de eficiencia diagnóstica del **EBUS/EUS** (% de pacientes donde se obtuvo una muestra adecuada para completar el diagnóstico histológico y molecular) **debe de alcanzar el 85 %**, siendo lo esperado en un centro experto de entre 85-92 %. De no alcanzarse este porcentaje del 85 %, el centro debería de revisar su procedimiento de EBUS/EUS y/o asegurar la correcta integración del ROSE en el procedimiento de extracción. Los expertos confirman que el **CrioEBUS no soluciona los problemas de baja eficiencia diagnóstica del EBUS**, y solo se recomienda incorporar esta técnica en rebiopsias, ante sospechas de patología benigna o linfomas, debido al alto coste de la prueba en comparación con el EBUS/EUS tradicional.

- ▶ Una vez obtenida la muestra, se recomienda enviarla de inmediato a anatomía patológica para su urgente procesamiento: si es biopsia de tejido o muestras citológicas para realización de un bloque celular se recomienda su envío en formol tamponado al 10 %.



El objetivo del Cirujano Torácico en estadios tempranos resecables con enfermedad localizada es conseguir una cirugía R0 (resección completa con márgenes libres). Es **fundamental derivar a los pacientes a cirugía solo cuando este objetivo sea alcanzable, decisión que se ha de tomar en el Comité Multidisciplinar.**

- ▶ Una vez extraída la pieza quirúrgica, se recomienda manipularla lo mínimo posible y enviar este material a Anatomía Patológica en los 30' siguientes a la extracción (tiempo de isquemia fría **máximo 30 minutos**) para comenzar de inmediato su procesamiento y estudio por parte del patólogo. De no ser posible cumplir con este plazo se recomienda enviar la pieza en formol tamponado al 10%.
- ▶ Se recomienda el **estudio microscópico de los márgenes intraoperatorios** de la pieza por parte de anatomía patológica que confirme la R0 tanto en el tumor primario como en los nódulos extraídos.
- ▶ Evitar, en la medida de lo posible, la derivación a cirugía sin una confirmación histológica del tumor a reseñar. Se estima en un **10 % los casos de pacientes con sospechas de enfermedad tumoral** que se derivan a cirugía y **donde se confirma la ausencia de neoplasia en la pieza resecada**⁷.
- ▶ La información de los biomarcadores puede ayudar a decidir a qué pacientes se ha de priorizar para cirugía. En caso de existir problemas con las listas de espera, se puede **priorizar a los pacientes con una alteración molecular tratable que se puedan beneficiar de un tratamiento adyuvante dirigido**, por ejemplo, contra EGFR, pacientes en los que los tratamientos neoadyuvantes de inmunoterapia son menos eficaces.⁴



Se recomienda por parte del patólogo la inclusión del test reflejo en las guías **de práctica clínica para asegurar la estandarización del manejo del paciente CPCNP**.

- ▶ Se ha de **protocolizar el test de biomarcadores reflejo con las responsabilidades definidas de cada especialista**.
- ▶ Es imprescindible facilitar al patólogo el acceso a la información clínica relevante para poder determinar el panel de biomarcadores a realizar a cada tipo de paciente. Información como el **hábito tabáquico, edad, sexo, exposición a factores de riesgo (radón, riesgos profesionales) o el historial médico del paciente (enfermedades oncológicas previas)** ha de ser de fácil acceso para el patólogo.
- ▶ **El tiempo máximo para el reporte de biomarcadores al comité no ha de ser superior a 7-10 días laborables**, de modo que en el comité se pueda tomar la decisión terapéutica adecuada en función de esta información.

Un aspecto clave a **insistir es el no agotar la muestra en el diagnóstico histológico**, y reservar el máximo material para el análisis molecular. Se recomienda, por ejemplo, el uso juicioso de la IHQ en el subtipaje histológico si la hematoxilina/eosina basta para esta clasificación. Otras recomendaciones sobre el papel del patólogo en la maximización del uso de la muestra pueden encontrarse en Kerr KM, *et al.*⁸ o en las guías americanas de la CAP.⁹

La muestra citológica es una muestra válida tanto para la realización de biomarcadores moleculares como para la obtención de un resultado válido de PD-L1 por IHQ, siempre que esta muestra se maneje de manera adecuada. Los patólogos se han de acostumbrar a la utilización de este tipo de muestras, ya que la tendencia es que se incremente su obtención al usar técnicas cada vez menos invasivas, así como el incremento de casos de estadios tempranos, gracias a los proyectos de *screening* de cáncer de pulmón que se espera incrementen el porcentaje de pacientes detectados en estadios resecables.



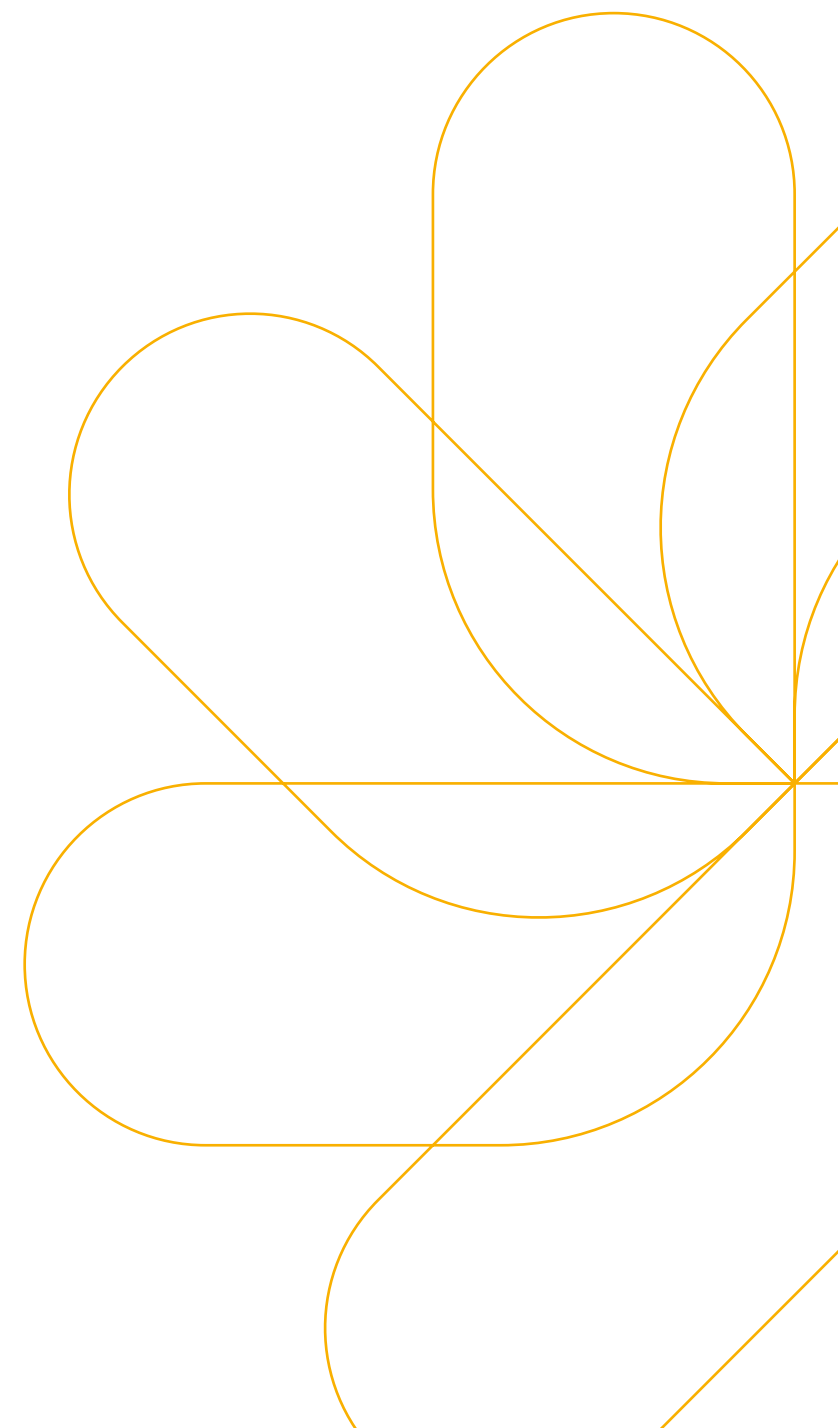
El oncólogo médico **recalca la necesidad** de disponer de un protocolo ágil, como el test reflejo, para la obtención de biomarcadores a tiempo, siendo especialmente **importante para los estadios resecables de cara al inicio rápido de la terapia neoadyuvante o en los casos metastásicos que requieran un inicio urgente del tratamiento**.

- ▶ Para el oncólogo es muy importante disponer del panel completo de biomarcadores propuesto por las guías nacionales SEAP/SEOM⁴ **en los estadios tempranos resecables antes de prescribir una neoadyuvancia. Al menos se recomienda disponer, en este orden, de los siguientes biomarcadores: EGFR, ALK y PD-L1**, para una correcta selección de los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento dirigido adyuvante postquirúrgico o uno neoadyuvante donde se excluya a los pacientes con alteraciones de EGFR o ALK con menos probabilidades de respuesta a tratamientos como la inmunoterapia.⁴
- ▶ **Es necesario concienciar a todos los miembros del comité sobre la necesidad de testar de manera refleja a todos los pacientes de cáncer de pulmón en estadios tempranos, tal y como ya está aceptado en los pacientes metastásicos.**
- ▶ Protocolos más eficientes como el test reflejo permiten el correcto manejo de los tiempos, evitándose tratamientos ineficientes al no conocer el perfil molecular del tumor.

1L: primera línea; **ALK:** quinasa del linfoma anaplásico; **BRAF:** gen humano que codifica la proteína B-Raf; **CAP:** *College of American Pathologists*; **CPCNP:** cáncer de pulmón de células no pequeñas; **EBUS:** *EndoBronchial Ultra Sound*; **EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico; **EUS:** endoscopia por ultrasonidos; **IHQ:** inmunohistoquímica; **KRAS:** *Kirsten rat sarcoma viral oncogene*; **METex14:** gen de transición epitelial mesenquimatoso exón 14; **NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network*; **NGS:** *next generation sequencing*; **NTRK:** receptor de la tirosina quinasa neurotrópico; **PD-L1:** ligando de muerte celular programada 1; **RET:** gen humano que codifica el protooncogen tirosina-proteína quinasa Ret; **ROS1:** gen humano que codifica el protooncogen tirosina-proteína quinasa ROS; **ROSE:** rapid on-site evaluation; **SEAP:** Sociedad Española de Anatomía Patológica; **SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica; **SG:** supervivencia global.

Referencias:

1. Aggarwal C, *et al.* Association Between Availability of Molecular Genotyping Results and Overall Survival in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2023;7:e2300191.
2. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):611-625.
3. Gosney JR, *et al.* Pathologist-initiated reflex testing for biomarkers in non-small-cell lung cancer: expert consensus on the rationale and considerations for implementation. *ESMO Open.* 2023;8(4):101587.
4. Isla D, *et al.* New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2023;25(5):1252-1267. Erratum in: *Clin Transl Oncol.* 2023 Feb 8; PMID: 36571695.
5. de Alava E, *et al.* Cost-effectiveness analysis of molecular diagnosis by next-generation sequencing versus sequential single testing in metastatic non-small cell lung cancer patients from a south Spanish hospital perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(6):1033-1042.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) for Non-Small Cell Lung Cancer. V1.2024.
7. Onwugbuor MT, *et al.* Lobectomy for Suspected Lung Cancer Without Prior Diagnosis. *Ann Thorac Surg.* 2023;116(4):694-701.
8. Kerr KM, *et al.* Optimizing tissue stewardship in non-small cell lung cancer to support molecular characterization and treatment selection: statement from a working group of thoracic pathologists. *Histopathology.* 2023 Nov 13. doi: 10.1111/his.15078.
9. CAP Guidelines. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cap-guidelines/current-cap-guidelines/molecular-testing-guideline-for-the-selection-of-lung-cancer-patients-for-treatment-with-tyrosine-kinase-inhibitors> Último acceso agosto 2024.



AstraZeneca 