



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS  
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA  
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS  
TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO  
AVANZADO MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS.**

**AUTORES:**

Arrieta, Walkiria

Dávila, Estefanys

Rebolledo, Mónica

Rojas, José

**TUTOR ESPECIALISTA:**

Lcdo. Jose Nuñez

**TUTOR METODOLÓGICO:**

Argüello, Alcira

**JUNIO, 2017**



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS  
T.S.U EN HISTOTECNOLOGÍA  
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**CONSTANCIA DE ENTREGA**

La presente es con la finalidad de hacer constar que el trabajo Monográfico titulado:

**BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS  
TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO  
AVANZADO MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS.**

Presentado por los bachilleres:

Arrieta, Walkiria 24.330193  
Dávila, Estefanys 26.232124  
Rebolledo, Mónica 19.992.072  
Rojas, José 20.358.850

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su TRABAJO MONOGRÁFICO. Sin más a qué hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año 2017.

---

Lcdo. José Nuñez

CI: 18.500.420



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA**  
**TRABAJO MONOGRÁFICO**



**CONSTANCIA DE APROBACIÓN**

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe Monográfico titulado:

**BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS  
TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO  
AVANZADO MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS.**

Presentado por los bachilleres:

Arrieta, Walkiria 24.330193  
Dávila, Estefanys 26.232124  
Rebolledo, Mónica 19.992.072  
Rojas, José 20.358.850

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el mismo, y que aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Profesor

\_\_\_\_\_  
Profesor

\_\_\_\_\_  
Profesor



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS  
T.S.U EN HISTOTECNOLOGÍA  
TRABAJO MONOGRÁFICO**



Quienes suscribimos, Profesora Lisbeth Loaiza, Directora de escuela, Profesora Sandra Planchart, coordinadora del comité de investigación y producción intelectual de la escuela, hacemos constar que una vez obtenidas las evaluaciones del tutor, el jurado evaluador del trabajo en presentación escrita y jurado de la presentación oral del trabajo final de grado titulado **BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO AVANZADO MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**, cuyo autores son los bachilleres Arrieta walkiria, Dávila Estefanys, Rebolledo Mónica, Rojas José, presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en Histotecnología, el mismo se considera APROBADO.

**ACTA DE APROBACIÓN**

En valencia a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año dos mil diecisiete.

\_\_\_\_\_  
Prof. Lisbeth Loaiza

Directora

Sello

\_\_\_\_\_  
Prof. Sandra Planchart

Coordinadora



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS**  
**T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA**  
**TRABAJO MONOGRÁFICO**



**BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS  
TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO  
AVANZADO MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS.**

**AUTORES:**

Arrieta, Walkiria.

Dávila, Estefanys.

Rebolledo, Mónica.

Rojas, José.

**TUTOR ESPECIALISTA:**

LCDO. José Núñez

**AÑO: 2017**

**RESUMEN**

El presente estudio se enfoca en el uso de los biomarcadores como método de diagnóstico, entendiéndose estos como una sustancia química secretada por una célula tumoral o por las células sanas en respuesta a una agresión por parte de las células tumorales, la presencia de estas sustancias en el organismo del paciente indica que existe la posibilidad de un proceso tumoral y evolución en el tiempo. La investigación se traza como objetivo general, analizar el uso de los biomarcadores tisulares utilizados para el diagnóstico en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, así como los biomarcadores utilizados para las dianas terapéuticas; describir las características de la patología para la indicación de los principales biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado según la diana terapéutica y finalmente indicar el porcentaje de sensibilidad y especificidad de los biomarcadores tisulares para el diagnóstico diferencial en el carcinoma de pulmón.

Metodológicamente, está basado bajo la modalidad de trabajo monográfico, ya que es un documento que trata un tema en particular, el cual se realizó por medio de una investigación documental. Asimismo, es de suma importancia esta investigación ya que tiene como finalidad reconocer los beneficios y la efectividad del uso de los biomarcadores tisulares como apoyo de las técnicas histológicas para el diagnóstico en el CPNM avanzado, debido a sus múltiples ventajas como lo es conocer el estadio en la enfermedad avanzada ofreciendo grandes beneficios a la sociedad poblacional que padece la enfermedad.

**Palabras claves:** biomarcadores, genes, Inmunohistoquímica, sensibilidad, especificidad.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS  
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA  
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**BIOMARKERS AND THERAPEUTIC TARGETS USED FOR THE DIAGNOSIS OF  
ADVANCED NON-MICROCYTIC LUNG CARCINOMA BY  
INMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES.**

**AUTHORS:**

Arrieta, Walkiria.

Dávila, Estefanys.

Rebolledo, Mónica.

Rojas, José.

**TUTOR SPECIALIST:**

Lcdo. Jose Nuñez

**YEAR: 2017**

**ABSTRACT**

The present study focuses on the use of biomarkers as a diagnostic method, these being understood as a chemical secreted by a tumor cell or by healthy cells in response to an aggression by tumor cells, the presence of these substances in the patient's organism indicates that there is a possibility of a tumor process and evolution over time. The research is designed as a general objective, to analyze the use of tissue biomarkers used for diagnosis in advanced non-microcytic lung carcinoma, as well as the biomarkers used for therapeutic targets; To describe the pathology characteristics for the indication of the main biomarkers in the advanced non-microcytic lung carcinoma according to the therapeutic target and finally to indicate the percentage of sensitivity and specificity of the tissue biomarkers for the differential diagnosis in the lung carcinoma.

Methodologically, it is based on the monographic work modality, since it is a document that treats a particular subject, which was realized by means of a documentary investigation. Also, this research is of great importance since it aims to recognize the benefits and effectiveness of the use of tissue biomarkers as a support of histological techniques for diagnosis in advanced NSCLC, due to its many advantages such as knowing the stage in the advanced disease offering great benefits to the population society suffering from the disease.

**Key words:** biomarkers, genes, immunohistochemistry, sensitivity, specificity

## INDICE

CONSTANCIA DE ENTREGA.....	II
CONSTANCIA DE APROBACIÓN.....	III
ACTA DE APROBACIÓN.....	IV
RESUMEN.....	V
ABSTRACTO.....	VI
INTRODUCCIÓN.....	8
DESARROLLO.....	11
BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS TERAPÉUTICAS.....	13
INDICACIÓN DE LOS PRINCIPALES BIOMARCADORES SEGÚN LAS DIANAS TERAPÉUTICAS.....	16
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL CARCINOMA DE PULMÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	18
RECOMENDACIONES.....	19
REFERENCIAS.....	20

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una enfermedad resultante del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, es uno de los tipos de cáncer de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial, se estima que sea el segundo tipo de tumor más diagnosticado tanto en hombres como en mujeres<sup>1</sup>. En general, los síntomas de sospecha de un carcinoma de pulmón son la aparición de tos o un cambio en la misma, aparición de disnea, dolor torácico y la presencia de otros factores asociados al desarrollo de esta neoplasia como son la predisposición genética, la inhalación de sustancias carcinogénicas como, por ejemplo: gas radón, asbesto, dióxido de sulfuro, cromatos de níquel y la infección previa por algunos oncovirus, como los papilomavirus<sup>1,2</sup>.

En los procesos patológicos, el tejido pulmonar se clasifica en dos categorías según sea su tipo histológico, el carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) el cual se caracteriza por el pequeño tamaño de las células que lo componen, con un crecimiento rápido y el cáncer amicrocítico de células no pequeñas (CPNM o CPCNP), este último se caracteriza porque estas células no se ven pequeñas al microscopio, puede surgir en cualquier lugar del tejido que reviste las vías aéreas en el pulmón, clasificándose en los siguientes tipos de neoplasia: carcinoma de células escamosas o epidermoides, adenocarcinoma que suelen iniciarse a partir de célula de los bronquios distales y de las células que forman las glándulas bronquiales y carcinoma de células grandes que su origen no está totalmente definido.<sup>1,2</sup> Este tipo de neoplasias representa el 87% de los cánceres de pulmón, siendo de importancia porque su pronóstico es bastante desfavorable y la supervivencia a largo plazo es corta<sup>3</sup>. A pesar de lo anterior, estas clasificaciones histológicas a menudo se clasifican juntas porque los métodos de diagnóstico, la estadificación, el pronóstico y el tratamiento son similares<sup>4</sup>.

En los últimos años se han producido múltiples cambios en cuanto al abordaje del método diagnóstico en cáncer pulmonar, y en particular en el no microcítico avanzado, en vista de que los métodos convencionales usados en el diagnóstico de esta enfermedad presentan problemas secundarios. La obtención de la muestra de biopsia de pulmón y el exudado de estas lesiones se realiza a través de una punción transtorácica con aguja ultrafina con control radioscópico o

ecográfico, esto genera inconvenientes multifactoriales tanto para el paciente como para la obtención de un resultado fiable debido a que al momento de tomar la muestra el procedimiento para su obtención es invasivo pudiendo generar nuevas lesiones. Este método dificulta obtener la cantidad de muestra suficiente para un diagnóstico certero, por otra parte los estudios de biología molecular a pesar de ser efectivos generan un alto costo para su elaboración. Sin embargo al pasar el tiempo han aparecido alternativas para mejorar las condiciones a la hora de realizar un diagnóstico, en donde se vean beneficiados tanto el paciente como el personal de salud en cuanto se refiere a dar un resultado fiable entre lo que destaca el estudio inmunohistoquímico mediante los biomarcadores tisulares, por biopsia o esputo broncopulmonar.

La IHQ se trate de un grupo de técnicas de inmunotinción que demuestran una variedad de antígenos presentes en las células o los tejidos utilizando anticuerpos marcados, por tal razón tiene como fin una correcta interpretación para diferenciar un tumor benigno de un tumor maligno, cabe destacar que es utilizado en la clasificación tumoral en el diagnóstico primario, de igual manera ayuda en la identificación de células metatásicas en localizaciones distintas debido al análisis de múltiples poblaciones celulares en tejidos tumorales no homogéneos. Lo anterior ocurre por la capacidad de los anticuerpos para unirse específicamente a los correspondientes antígenos, y la reacción se hace visible solo si el anticuerpo está marcado con una sustancia que absorbe o emite luz o produce coloración<sup>11</sup>.

Atendiendo a estas consideraciones el presente estudio se enfoca en el uso de los biomarcadores como método de diagnóstico, entendiéndose estos como una sustancia química secretada por una célula tumoral o por las células sanas en respuesta a una agresión por parte de las células tumorales, la presencia de estas sustancias en el organismo del paciente indica que existe la posibilidad de un proceso tumoral y su evolución en el tiempo. De esta manera, se plantea la siguiente interrogante. ¿Cuál es el biomarcador recomendado para la determinación del CPNM?

Por consiguiente, la investigación se traza un objetivo general, el cual consiste en analizar el uso de los biomarcadores para el diagnóstico del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. De este, se desglosan los siguientes objetivos específicos: Identificar los

biomarcadores tisulares utilizados para el diagnóstico en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, así como identificar los biomarcadores utilizados para las dianas terapéuticas; describir las características de la patología para la indicación de los principales biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado según la diana terapéutica y finalmente indicar el porcentaje de sensibilidad y especificidad de los biomarcadores tisulares para el diagnóstico diferencial en el carcinoma de pulmón, cabe destacar que el estudio está basado bajo la modalidad de trabajo monográfico, ya que es un documento que trata un tema en particular, el cual se realizó por medio de una investigación documental.

Asimismo, es de suma importancia ésta investigación ya que tiene como finalidad reconocer los beneficios y la efectividad del uso de los biomarcadores tisulares como apoyo de las técnicas histológicas para el diagnóstico en el CPNM avanzado, debido a sus múltiples ventajas como lo es conocer el estadio en la enfermedad avanzada ofreciendo grandes beneficios a la sociedad poblacional que padece la enfermedad, pues según este estudio el médico tratante podrá dar el tratamiento terapéutico adecuado para la recuperación del paciente, igualmente considerar su uso en enfermedades del mismo origen. Así como también ofrece aportes científicos dando la oportunidad especialmente a histotecnólogos para el desarrollo y preparación en conjunto con el médico patólogo, ampliando sus conocimientos en el campo profesional, pudiendo aportar en base a los resultados de datos científicos para continuar el uso y desarrollo de los biomarcadores en el área oncológica.

## DESARROLLO

Los biomarcadores son moléculas (generalmente glucoproteínas), que pueden estar elevadas en presencia de un cáncer. Estos biomarcadores en los estudios-inmunoquímicos (IHQ) son fundamentales para el diagnóstico de una neoplasia, por el cual se determinan y se reconocen las estructuras tanto patológicas como no patológicas y así diferenciar la presencia o ausencia de las neoplasias para realizar el diagnóstico correcto. Este tipo de sustancias son sobre-expresadas o inhibida frente a las actividades tumorales, las cuales pueden ser detectadas mediante técnicas auxiliares como la IHQ. Esta técnica es la base principal para conseguir un diagnóstico correcto en los casos en que se disponga de una cantidad de escaso material y en los tumores pobremente diferenciados<sup>5</sup>.

Para el año 2014 se presentó una tesis doctoral titulada “El papel de la expresión del aldehído deshidrogenasa 1 ALDH1 y las células diana CD133 como marcadores de célula madre tumoral en el cáncer de-pulmón no microcítico estadio I”, donde la autora tenía como propósito analizar la relación entre la expresión (ALDH1) y el marcador de superficie de la célula madre (CD133) ambas con distintas variables clínico patológicas, esta se realiza con el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), este arrojó diferencias entre los dos marcadores con los distintos subtipos histológicos, siendo la expresión del ALDH1 más frecuente en los carcinomas escamosos y de CD133 exclusivo en los adenocarcinomas , además demostró que el 70% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas estadio I fallecen de su enfermedad en los primero cinco años del diagnóstico, por lo cual ameritaba aplicar una técnica que permitiera determinar la expresión de la ALDH1 y el CD133. Dos de los marcadores utilizados como técnica pronóstico de las células madre tumoral son la (ALDH1) y el CD133<sup>7</sup>.

El trabajo anterior- evidencia que hasta la fecha existen estudios experimentales para analizar ¿Cuáles son los biomarcadores que permitirán determinar el pronóstico de un paciente? Y ¿Como pudiera ser el tiempo de vida de un paciente con un carcinoma de pulmón no microcítico avanzado?. La inmunoquímica y los marcadores tumorales seleccionados no arrojaron una diferencia significativa para proponerlos como técnica pronóstico de la

enfermedad. Sin embargo, esto no evidencia una técnica con poco potencial porque la autora evidenció que la expresión citoplasmática de ALDH1 no influye en la supervivencia de los pacientes pero si en la identificación de sus células madre.

Recientemente diversos autores adscritos a la Sociedad Española de Oncología Médica y la Sociedad Española de Anatomía Patológica, publicaron durante el año 2012 un artículo científico donde se actualiza a la comunidad médica y científica del mundo sobre las recomendaciones para determinar los biomarcadores que permitan diagnosticar el carcinoma de pulmón avanzado de células no pequeñas, partiendo del estudio de las mutaciones EGFR y de la translocación de ALK en pacientes con CPCNP no escamoso estadio IV independientemente del hábito tabáquico. Dentro de este consenso se proponen los siguientes biomarcadores para el diagnóstico de la enfermedad: factor 1 de transcripción tiroidea (TTF-1) y la proteína p63<sup>8</sup>.

El trabajo anterior guarda relación en el uso de dos anticuerpos los cuales pueden ser utilizados para el diagnóstico de CPCNP, de igual manera estos investigadores proponen que los pacientes que son-portadores de una mutación en el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pudieran recibir un tratamiento específico, basados en el estudio donde se analizaban los biomarcadores que codificaban para el gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). En el cáncer de pulmón una alteración genética ocasiona el reordenamiento del gen que codifica la Quinasa de Linfoma Anaplásico (ALK), un receptor de tirosina Quinasa que activa las vías de señalización que participan en la proliferación y supervivencia celular. Los reordenamientos en el gen ALK se han relacionado con formación de tumores y CPCNP<sup>6</sup>.

El aporte de estas sociedades ha sido de importancia para la adecuada selección del tratamiento en pacientes con esta enfermedad les garantiza un pronóstico a corto y mediano plazo, en la mayoría de los casos el diagnóstico se realiza con técnicas de inmunohistoquímica este ha permitido que los resultados sean emitidos en poco tiempo.

Así mismo en México durante el año 2013, diversos investigadores publicaron un artículo titulado “Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas”, proponen la citoqueratina 7 y 20 (CK7 y CK20) como biomarcadores para

discriminar el diagnóstico de la enfermedad entre dos tipos de cáncer pulmonar. De igual manera, proponen el análisis de la expresión de los genes ALK, K-RAS y la mutación de EGFR<sup>9</sup>. El gen RAS puede causar cáncer cuando muta, ya que este gen KRAS elabora la proteína K-RAS que participa en las vías de señalización celular, para el crecimiento de las células, así como la apoptosis (muerte de las células). Siendo de relevancia esta investigación, porque se logró demostrar una serie de biomarcadores y genes potenciales para la aplicación de la inmunohistoquímica como herramientas de diagnóstico en sustitución de la coloración de rutina Hematoxilina-Eosina (H-E).

Debe resaltarse que para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad de forma histológica es utilizado el procesamiento inmunohistoquímico que es una técnica aplicada para el diagnóstico patológico que ha sido impulsado en gran parte por la disponibilidad de un número cada vez mayor de anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos tumorales para facilitar el diagnóstico de las neoplasias que son difíciles de diferenciar mediante la coloración de rutina H-E.

Esta técnica es empleada mediante biomarcadores que miden con un sistema biológico la interacción con el agente de manera cuantitativa. Los biomarcadores de exposición se utilizan para graduar los compuestos y supervisar la recuperación, por tanto los biomarcadores de susceptibilidad se emplean para identificar grupos de riesgo<sup>10</sup>.

## **BIOMARCADORES UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO Y DIANAS TERAPÉUTICAS**

En los distintos carcinomas pulmonar se ven altamente comprometidos los genes que afectan la presencia de crecimiento anormal en respuesta a diversos factores, los cuales van a mutar y generar una determinada proteína en donde será el punto de partida para el estudio inmunohistoquímico. A continuación se presenta la mutación, función y biomarcador tisular utilizado para el diagnóstico de la mutación, de tal manera que se logre correlacionar el origen de la patología y el biomarcador tisular seleccionado, ya que tienen en común su mutación en el cáncer de pulmón no microcítico.

En el caso del-diagnóstico los biomarcadores tisulares más reportados han sido el Factor de Transcripción Tiroideo -1 (TTF-1) para el adenocarcinoma de pulmón, este factor es un miembro de la familia NKx2 de factores de transcripción de homeodomaina, que se expresa en el núcleo del epitelio pulmonar, tiroideo (tumores) y en el sistema nervioso central. En el caso pulmonar se ha constatado que la TTF-1 se expresa en más de un 90 % de los carcinomas pulmonares de células pequeñas y en un 75 % de los carcinomas pulmonares de células no pequeñas, pero que no se expresa en los carcinoides pulmonares típicos<sup>12</sup>. Un resultado positivo se observara a nivel nuclear, según el revelador utilizado. El otro biomarcador utilizado es el p63 para el tipo escamoso, la proteína p63 pertenece a la familia de supresores tumorales p53. Esta proteína tiene la capacidad de actuar como factor de transcripción regulando la progresión del ciclo celular, manteniendo la capacidad proliferativa, o induciendo apoptosis, en función del estímulo ambiental recibido por la célula<sup>8,9</sup>.

Cuando se habla de diagnóstico siempre se recomienda un panel mínimo o coctel de biomarcadores tisulares los cuales pueden estar representado por P63 y TTF1, pero se recomienda generalmente un panel que incluya más de un marcador para cada tipo histológico, el más útil tal vez es: CK7, TTF1, P63, CK 5-6 y NapsinA<sup>8</sup>. En el caso de las diana terapéuticas tenemos los siguientes genes, los cuales son detectados por biomarcadores tisulares por sus alteraciones mediante su sobreexpresión.

El gen factor de crecimiento epidérmico (EGFR) forma parte de una red de señalización que es componente central de varios procesos celulares críticos, como el crecimiento, la proliferación y la motilidad celular. El EGFR es una glucoproteína transmembrana ubicada compuesta por un dominio extracelular amino-terminal para la unión de ligandos, una hélice transmembrana hidrófoba y un dominio citoplasmático que contiene el dominio tirosina quinasa y una región carboxi-terminal que contiene residuos de tirosina y elementos reguladores del receptor<sup>13</sup>.

Una mutación del EGFR conlleva a la sobreexpresión del EGFR causando una hiperactividad que se ha asociado a la presencia del cáncer de pulmón, entre otros<sup>14</sup>. Este tipo de biomarcador tisular dirigido a este gen permite identificar una subpoblación de pacientes con unas características clínicas y de respuesta al tratamiento diferente de aquellos que no

presentan dicha mutación, por lo cual su diagnóstico permite determinar el tratamiento a seguir, incluso el pronóstico del paciente y su posible recidiva. Utilizar este biomarcador tisular es el método más apropiado, ya que permite la observación microscópica del tipo celular, niveles de expresión del receptor y su distribución.

La utilidad de la IHQ, se ha descrito que es relativamente simple, rápida porque se pueden obtener resultados en poco tiempo, se puede hacer en cortes fijados en formol tamponado al 10% o mediante biopsias intraoperatorias. Solo que se recomienda tener un cuidado riguroso con los procesos de fijación y procesamiento tisular, la recuperación antigénica en caso de muestras fijadas en formol tamponado al 10%, el uso del anticuerpo anti-REGF y el sistema de detección utilizado. Los resultados obtenidos mediante técnicas de IHQ constituyen uno de los criterios determinantes para la selección de los pacientes a los tratamientos dirigidos contra el REGF<sup>15</sup>.

Con este estudio el médico oncólogo, podrá utilizar un tratamiento que inhiba al gen EGFR, ya que en el mecanismo molecular, más del 80% de las mutaciones del EGFR que confieren eficacia terapéutica a los inhibidores de la actividad tirosin-kinasa se ven restringidas fundamentalmente a dos exones, al exón 19 que sufre en un 50% de los casos mutaciones en forma de delección; y al exón 21, que muestra en un 40% mutaciones puntuales<sup>16</sup>. Los fármacos utilizados actúan inhibiendo la fosforilación de la tirosina del EGFR inducida por el ligando mediante interacción física con el dominio intracelular.

Por otro lado se encuentra la alteración del gen kinasa de linfoma anaplasico ALK, la proteína ALK fue descrita por primera vez en 1989 al identificarse una translocación recíproca entre los cromosomas 2 y 5 en un grupo de enfermos con este tipo de linfoma, de ahí su denominación. Posteriormente se describió cómo esta translocación que creaba un gen de fusión al combinar el extremo 5' del gen de la nucleofosmina (NPM) con la región 3' de la Kinasa, además en el perfil clínico donde ocurren los tumores de pulmón con presencia de la fusión de ALK suele responder a un patrón consistente en pacientes con edades de presentación sobre los 50 años, con leve predominio del género femenino, no fumadores, del tipo histológico de adenocarcinoma y ausencia de mutaciones de EGFR y KRAS<sup>10</sup>. Es

pertinente mencionar que dentro de los adenocarcinomas con reordenamiento de ALK son más comunes los patrones de tipo sólido, papilar o micropapilar, y es muy característica la presencia de células en anillo de sello, además el patrón citológico también es peculiar, ya que las células muestran abundante mucina intracelular y los núcleos son pequeños y están desplazados<sup>17</sup>.

En la actualidad también se pueden encontrar otros biomarcadores tisulares dirigidos a las proteínas de los siguientes genes KRAS, MET, HER-2, entre otros.

## **INDICACIÓN DE LOS PRINCIPALES BIOMARCADORES SEGÚN LAS DIANAS TERAPÉUTICAS**

Como se conocen las mutaciones EGFR están presentes en el 10-16% de los pacientes con CPNM avanzado, no obstante, las más frecuentes (85-90%) son las deleciones en el exón 19 y las mutaciones puntuales en el exón 21, es importante destacar que durante un tiempo existió un cierto debate sobre el perfil clínico de los pacientes en los que se debería analizar la presencia de estas mutaciones, sin embargo, hoy en día existe suficiente evidencia para recomendar esta determinación en pacientes con CPNM avanzado no escamoso estadio IV independientemente del hábito tabáquico y en los no fumadores independientemente de la histología. Del mismo modo ALK es un receptor tirosina quinasa asociada a la mayoría de los linfomas anaplásicos. Se calcula que el 2-7% de los pacientes con CPCNP tienen reordenamientos de ALK, principalmente translocaciones, siendo de nuevo más frecuente en pacientes con escasa o nula historia de tabaquismo. Estos pacientes tienden a ser jóvenes y no hay diferencias de género. Se trata en su mayoría de adenocarcinomas, con frecuencia asociados a determinadas características morfológicas, cabe destacar que los reordenamientos de ALK no suelen coexistir con las mutaciones de EGFR, pues el estudio de reordenamientos de ALK estaría indicado en pacientes con CPNM no escamoso estadio IV, independientemente del hábito tabáquico y en los no fumadores independientemente del tipo morfológico. Es decir, tendría las mismas indicaciones que el estudio de las mutaciones de EGFR<sup>8,9,13</sup>.

## **SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL CARCINOMA DE PULMÓN**

En los consensos registrados en los últimos años se planteó que el primer biomarcador tisular de elección debía ser el TTF-1, que tiene un rango de sensibilidad que oscila entre el 75-85% y una especificidad del 90-95% para los adenocarcinomas, siendo la positividad para carcinomas escamosos inapreciable (0%), seguido del p40, dada su mayor especificidad frente a p63, que sigue resultando útil. No obstante, hay que insistir que p63 marca hasta un 18% de los adenocarcinomas<sup>8,9,13</sup>. Lo anterior, permite develar que tipo de carcinoma presenta el paciente, ya que si se determina un carcinoma de células no pequeñas, se debe determinar además si se trata de un adenocarcinoma o de un carcinoma escamoso, de allí la importancia de la elección de coctel de biomarcadores tisulares a utilizar y del conocimiento por parte del histotecnólogo en cuanto al protocolo a seguir para el estudio IHQ para coadyuvar al médico anatomopatólogo en su diagnóstico diferencial.

## CONCLUSIONES

Una vez realizado el estudio documental y cubiertos los objetivos planteados en el cual se analizaron los aspectos concernientes a los biomarcadores utilizados en el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico avanzado, se concluye que a través del tiempo y con el avance de las ciencias médicas, surgen mejoras en cuanto al método de diagnóstico para esta enfermedad, aportando grandes cambios a favor de la misma, siendo en esta oportunidad el caso de los biomarcadores tisulares. Sin embargo, el mayor auge ha sido la determinación de productos proteicos basados en una mutación genética que induce al crecimiento celular descontrolado y su presencia le permite al médico oncólogo seguir una serie de tratamientos dirigidos a inhibir a estos genes.

De igual manera se logró describir cada uno de los biomarcadores y mutaciones genéticas generadas ante la presencia de dicha enfermedad, al describir y analizar cada una de estas mutaciones se puede observar que sabiendo aplicar el método inmunohistoquímico en los casos pertinentes a cada mutación se pueden obtener resultados fiables generando así un gran aporte en la cadena de las ciencias de la salud teniendo como propósito final y en común a toda el área de salud beneficios en pro al paciente.

Para terminar, posteriormente a este estudio luego de describir y analizar el estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico del CPNM avanzado, se logró dar respuesta a las interrogantes ejecutadas anteriormente, quedando en evidencia los biomarcadores más-útiles según sea el caso, bien sea según el tipo histológico y de acuerdo a la etiología de la enfermedad para así lograr el objetivo del estudio.

## **RECONMENDACIONES**

Con este estudio se busca que los pacientes tomen como opción la realización del estudio inmunohistoquímico cuando en ellos se sospecha de alguna neoplasia o cuando ya se encuentren realizando seguimientos al cáncer de pulmón, ya que esta técnica no solo ayuda al profesional de salud a dar un diagnóstico certero en un tiempo adecuado, el cual contribuye a dar un tratamiento específico según el estadio en el que se encuentre la enfermedad, como resultado da la mejora del paciente sin causar lesiones al mismo.

Esta técnica es de gran relevancia debido a que los métodos antes utilizados eran métodos muy invasivos creando después de la toma de muestras molestias y lesiones ya que el método se realiza a través de una punción transtorácica con aguja ultrafina con control radioscópico o ecográfico y el modo para la realización del estudio inmunohistoquímico puede ser proveniente de muestras por biopsia o esputo. La Inmunohistoquímica no solo se toma en cuenta por su rapidez, precisión y bajo costo en relación a estudios de biología molecular, sino que también es considerada la técnica de mayor sensibilidad y especificidad ante antígenos patógenos, de igual manera se busca que el paciente minimice sus dolencias debido a que este cuando se encuentra diagnosticado se ve sometido a tratamiento fuertes creando en él: debilidad, dolor y de forma psicológica rechazo o negatividad a nuevas tomas de muestra debido a su estado físico.

## REFERENCIAS

1. Antonio G, Patricia m, Serie de información al paciente de la ATS. Cáncer de Pulmón. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2 Edition, Vol. 4, 2014; 189:19-20.
2. Amorín, E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, Vol. 3, 2013; 30(1):85-92.
3. Villanueva, S., Ortega, M., Camps, C. Blasco, P. Estudio de utilización de pemetrexed en el cáncer de pulmón no microcítico. *Revista de Farmacia Hospitalaria*, Vol. 1, 2010; 34(4):194-203.
4. Jhojanso , B, Alfredo ,V, Fernando, N, Ministerio de Ciencia e Innovación, Informe Público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IPE 62/2010. Revisión sistemática rápida sobre radioterapia en cáncer de pulmón. 2010.
5. Hermida, I., Sánchez, E., Nerín, C., Cordero, R., Mora, I., Pinar, J. Marcadores tumorales. *Revista Clínica Médica Familia*, 2016; 9(1):31-42. (citado 10 sept 2016). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n1/especial.pdf>
6. Xabvier, L. Servicios Diagnósticos. Cáncer de pulmón (CPCNP), reordenamiento de ROS1 (6q22), FISH. 2013 [citado 9 dic 2016]. Disponible en: [https://www.questdiagnostics.com.mx/boletines\\_pdf/ROS1.pdf](https://www.questdiagnostics.com.mx/boletines_pdf/ROS1.pdf)
7. López, A. El papel de la expresión de ALDH1 y CD133 como marcadores de la célula madre tumoral en el cáncer de pulmón no microcítico estadio I. [Tesis doctoral en Internet]. Universidad Autónoma de Madrid; 2009 [citado 9 dic 2016]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/663603>
8. Gómez, J., et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de oncología Médica. *Revista Española de Patología*, 2012; (citado 15 de nov 2016) 45(1):14-28. Disponible: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-articulo-recomendaciones-determinacion-biomarcadores-el-carcinoma-S1699885511001565>
9. Arrieta, O., et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista de Investigación Clínica*, 2013; 65(1):5-84.

10. Sound, M., Hirsch, F., Yatabe, Y. Atlas de la IASLC de pruebas de ALK en cáncer de pulmón. 2013 [citado 9 dic 2016]. Disponible en: [https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/alk\\_atlas\\_spanish\\_lo-res\\_final.pdf](https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/alk_atlas_spanish_lo-res_final.pdf)
11. Fuertes, L., Santoja, C., Hutzner, H., Requena, L. Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte i). *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2013; 104(2):99-127.
12. Brenes, F., Brenes, E., Alfaro, E. El valor de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de carcinomas hepáticos primarios y secundarios. *Medicina Legal de Costa Rica*, 28(2):35-42.
13. García, J., Garrido, P., Gómez, J., Palacios, J. Taróne, M. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Revista Española de Patología*, 2011; 44(1):17-31.
14. Taus, Á., Vollmer, I., Arriola, E. Mutaciones de sensibilidad y resistencia del gen epidermal en el cáncer de pulmón de célula no pequeña. *Archivos de Bronconeumología*, 2011; 47(2):103-105.
15. Blanco, R. Detección inmunohistoquímica del receptor del factor de crecimiento epidérmico: revisión de algunos aspectos técnicos relacionados. *Revista Médica Cubana*, 2012; 32(2).
16. Gómez, J. Anatomía patológica y patología molecular del cáncer de pulmón. *Medicina Respiratoria*, 2010; 3(1):31-46.
17. López, F., et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de oncología Médica. *Revista Española de Patología*, 2015; 48(2):80-89. (citado 14 Agos 2016). Disponible: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-articulo-actualizacion-las-recomendaciones-determinacion-biomarcadores-S1699885514001159>