



Figura 2. Lombriz de *Ascaris* en la jeringa de la biopsia pleural.

lombriz blanco-grisácea de 8 cm de longitud a través de la aguja utilizada para la biopsia pleural (fig. 2), identificada como *Ascaris lumbricoides*. Se inició tratamiento con 400 mg de albendazol durante 3 días, al cabo de los cuales se observó una mejoría de las opacidades pulmonares y del derrame pleural derecho en la radiología de seguimiento, si bien permanecía derrame pleural izquierdo residual.

La ascariasis es la infección helmíntica más frecuente, y se estima que su prevalencia a nivel mundial es del 25% (0,8-1,22 mil millones de personas)¹. La ascariasis es más prevalente en niños de países tropicales y en vías de desarrollo, donde la contaminación de la tierra por heces humanas y el uso de heces no tratadas como fertilizantes la perpetúan². La lombriz adulta parasita el tubo digestivo sin causar síntomas significativos. No obstante, cuando el entorno

intestinal es desfavorable como, por ejemplo, en caso de inflamación u obstrucción intestinal, el *Ascaris* migra a zonas menos hostiles, lo que puede provocar complicaciones abdominales graves, como obstrucción biliar, colangiohepatitis, absceso hepático o pancreatitis³. Se han publicado 2 casos de ascariasis pulmonar en varones austríacos. Ambos presentaban disnea, tos no productiva, fiebre y eosinofilia (19 y 26%), uno de ellos con infiltrados pulmonares⁴. Lone et al. también describieron, en 2010, un caso raro de lombriz de *Ascaris* que emergió a través de un tubo de toracostomía⁵. Nuestro caso está relacionado con una ascariasis intrapleural, una forma inhabitual de esta infestación de cuya posibilidad queremos llamar la atención.

Bibliografía

1. Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*. 2006;367:1521-32.
2. Walker M, Hall A, Basañez MG. Individual predisposition, household clustering and risk factors for human infection with *Ascaris lumbricoides*: New epidemiological insights. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5:e1047.
3. Markell EK, Voge M, John DT. The intestinal nematodes. En: Ozmat S, editor. *Medical parasitology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p. 261-93.
4. Surendran N, Paulose MO. Intestinal complications of round worms in children. *J Pediatr Surg*. 1988;23:931-5.
5. Lone RA, Wani ML, Manzoor M, Sharma ML, Lone GN, Shah M, et al. *Ascaris* through a chest tube: A rare presentation. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010;16:183-4.

Tamer Elhadidy, Mohammed Elsayed Eldesoqy,
Nesreen Elsayed Morsy, Heba Wagih Abdelwahab*
y Mohammad Tohlob

Chest Medicine Department, Mansoura University, Mansoura, Egipto

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wagihheba84@gmail.com (H.W. Abdelwahab).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.08.014>

0300-2896/

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Análisis moleculares de EGFR, mutación de resistencia al EGFR, ALK y ROS1 en muestras obtenidas mediante PATB-USEB en Chile



Molecular Testing of EGFR, EGFR Resistance Mutation, ALK and ROS1 Achieved by EBUS-TBNA in Chile

Sr. Director:

Durante la última década, el tratamiento del cáncer de pulmón, y en especial el del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), se ha modificado con el desarrollo de nuevas intervenciones dirigidas a mutaciones detectadas en muestras patológicas de CPNM¹. Algunos de los genes que pueden analizarse son, entre otros, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), la cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) o el proto-oncogén *ROS1*².

La punción-aspiración transbronquial (PATB) guiada por ultrasonografía endobronquial (USEB) es una técnica mínimamente invasiva y de alto rendimiento diagnóstico, especialmente en lesiones de la vía aérea central. Es una técnica segura, y la Sociedad Respiratoria Europea (*European Respiratory Society* [ERS]), la Sociedad Torácica Europea (*European Thoracic Society* [ETS]), la Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society of Medical Oncology*

[ESMO]) y el Colegio Americano de Medicina Torácica (*American College of Chest Physician* [ACCP]) han apuntado que se emplee este abordaje para el diagnóstico inicial y estadificación del cáncer de pulmón, especialmente el CPNM^{3,4}. El objetivo de este estudio fue identificar la presencia de 3 alteraciones genéticas que se pueden tratar mediante los inhibidores terapéuticos específicos de *EGFR*, *ALK* y *ROS1*, en muestras obtenidas mediante PATB guiada por USEB.

Entre julio de 2014 y junio de 2015 llevamos a cabo un estudio prospectivo y descriptivo de muestras de PATB guiada por USEB de un centro de referencia de Chile. Todos los pacientes firmaron el documento de consentimiento, y el comité de ética de nuestro centro aprobó el protocolo. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: a) paciente adulto (> 18 años) con lesión compatible con cáncer de pulmón en los estudios clínicos y radiológicos y sometido a PATB guiada por USEB (EBUS Olympus® y EBUS Fuji®), y b) cáncer de pulmón confirmado mediante examen anatomopatológico (adenocarcinoma o cáncer no especificado). Si la TAC había mostrado adenopatías de más de 10 mm, lesiones pulmonares periféricas de 30 mm o más o cualquier lesión pulmonar central, se practicó una USEB mediastínica al paciente. En el momento de practicar la USEB no se disponía de exámenes PET de todos los pacientes. No se excluyó a los pacientes con enfermedad

Tabla 1
Resumen del análisis de mutaciones en muestras obtenidas mediante PATB-USEB

	EGFR	ALK	ROS1
Muestras totales	86	52	12
Muestras suficientes	84 (97,67%)	49 (94,23%)	10 (83,33%)
Pruebas positivas	22	3	1
Porcentaje de pruebas positivas	25,58	5,8	8,3

diseminada (USEB practicada con finalidades diagnósticas), pero sí a los menores de 18 años y a los que no otorgaron su consentimiento para someterse al procedimiento. Durante la PATB guiada por USEB se obtuvo un mínimo de 4 muestras. Con las muestras citológicas se prepararon bloques celulares y se fijaron con una solución de formol al 10%. Todas las muestras se cubrieron con una solución de parafina y se tiñeron con hematoxilina-eosina. En los casos en los que la morfología de adenocarcinoma o de carcinoma escamoso no era clara, se practicaron tinciones inmunohistoquímicas, como TTF-1/napsina-A, CK 5/6 o p40. Se efectuaron pruebas moleculares secuenciales de la mutación en el *EGFR* en las muestras mediante las técnicas de secuenciación Sanger (si el recuento de células tumorales era superior a un 30%) o Cobas 4800 (una técnica automatizada más cara, que requiere menos ADN tumoral y ofrece resultados más rápidos), dependiendo del volumen de la muestra. En los casos de negatividad de la mutación en *EGFR* se analizó la presencia de la translocación de *ALK* mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) (ZytoLight® SPEC ALK/EML4 TriCheck™ Probe). Finalmente, para la detección de *ROS1* se efectuó una tercera prueba molecular mediante FISH (ZytoLight® SPEC ROS1 Dual Color Break Apart Probe). El objetivo principal fue determinar si las muestras de tejido obtenidas a partir de la USEB eran suficientes para realizar análisis molecular. Definimos la suficiencia de la muestra como la mínima concentración de tumor obtenida mediante PATB guiada por USEB con la que es posible procesar una mutación (porcentaje mínimo del alelo mutado de un 25% por el método Sanger).

En el estudio participaron 86 pacientes y se practicaron 216 PATB guiadas por USEB. Cuarenta y siete (54,65%) de los 86 participantes eran mujeres, y la edad media de los pacientes fue de 65,70 años (rango 37-91) y no hubo ninguna complicación. Se obtuvieron muestras de adenopatías de 60/86 (69,76%) pacientes y muestras de parénquima pulmonar de 26/86 (30,24%). La cantidad de tejido fue suficiente en el 97,67% (84/86) de las muestras para el análisis de la mutación en *EGFR*, en un 94,23% (49/52 muestras) para el análisis de la translocación de *ALK* y en un 83,33% (10/12 muestras) para el análisis de la mutación en *ROS1*.

Las pruebas moleculares fueron positivas en el 30,23% de los casos (26/86 muestras), siendo la mutación más frecuente la del *EGFR*, presente en 22/86 (25,58%), seguida de la mutación en *ROS1*, que se observó en 1/12 casos (8,3%) y la mutación de *ALK*, observada en 3/52 casos (5,76%). En la **tabla 1** se presenta un resumen de los resultados.

El perfil genético del *EGFR* mostró que la mutación más frecuente era una delección en el exón 19 (13 casos de delE746-A750 y 2 de del2235-2249), seguida de la sustitución del aminoácido L858R en el exón 21 (4 casos) y la sustitución del aminoácido G719A en la posición 719 del exón 18 (2 casos). Finalmente, en un paciente se identificó una mutación de resistencia adquirida a los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) T790M en el exón 20.

Este estudio es el primero que ha evaluado la eficacia de la PATB guiada por USEB en el cáncer de pulmón y las pruebas de mutación en Sudamérica. Los resultados previos se habían obtenido de muestras posquirúrgicas⁵.

La PATB guiada por USEB es un método seguro y de alto rendimiento diagnóstico en el cáncer de pulmón. En un ensayo controlado aleatorizado se comparó la estadificación mediastínica

mediante este método con el procedimiento habitual, que consiste en estudios de imagen y biopsia quirúrgica. El tiempo hasta la «confirmación» del diagnóstico fue de 2 semanas con el nuevo abordaje, frente a 4 semanas con el procedimiento habitual⁶. Asimismo, el número de complicaciones fue inferior y el análisis económico más favorable en el grupo sometido a PATB guiada por USEB.

Varios estudios han evaluado la eficacia de este método diagnóstico en los análisis moleculares del cáncer de pulmón. En un estudio multicéntrico en el que participaron 774 pacientes fue posible analizar el *EGFR* en un 90% de los pacientes examinados^{7,8}, lo que concuerda con la prevalencia descrita en nuestra serie.

En otro estudio reciente llevado a cabo por Casadio et al.⁹ se practicaron PATB guiadas por USEB a 306 pacientes consecutivos con cáncer de pulmón en estadios TNM IIIB-IV. Se analizó el *EGFR* en 195 pacientes, obteniéndose el diagnóstico citológico en el 95,1% de los casos. Se observó mutación en el *EGFR* en un 16,9%, en *ALK* en un 3,9% y en *KRAS* en un 31,6%. Además, para comparar los porcentajes de mutaciones con una serie quirúrgica histórica, se efectuó una prueba de la chi-cuadrado, sin que se observaran diferencias⁹, lo que concuerda con la prevalencia descrita en nuestra serie.

El perfil genético fue similar a los que se han comunicado en otros países de Sudamérica. De Melo et al.⁵ analizaron los perfiles de mutaciones de 125 pacientes con adenocarcinoma pulmonar y observaron mutaciones en *EGFR* en un 21,6%, en *ALK* en un 4,8% y en *KRAS* en un 26,4% de los casos. Nuestro estudio es uno de los pocos que han mostrado la utilidad de la PATB guiada por USEB para identificar la mutación en *ROS1* y la mutación de resistencia a ITC.

El estudio tuvo algunas limitaciones, puesto que no comparamos los resultados negativos de la USEB con los resultados de la cirugía o la respuesta al tratamiento molecular. En nuestro centro, cada año practicamos una media de 220 procedimientos de PATB guiada por USEB, y diagnosticamos adenocarcinoma pulmonar en aproximadamente un 70% de los casos. Al ser un centro de referencia regional para la práctica de esta técnica no realizamos el seguimiento de algunos pacientes, y se completa el procesamiento de las muestras en el centro que los derivó, y este es el motivo del bajo número de pacientes a los que practicamos análisis de mutación. Debido a que efectuamos pocas pruebas de *ROS1*, es necesario realizar un estudio con más casos que permita un análisis más completo.

Para concluir, la PATB guiada por USEB es una técnica mínimamente invasiva útil para la obtención de muestras citopatológicas destinadas al análisis de mutaciones moleculares en pacientes con cáncer de pulmón. Estas muestras también se pueden utilizar para evaluar mutaciones de resistencia adquirida.

Bibliografía

- Goldstraw P, Ball D, Jett JR, le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, et al. Non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378:1727-40.
- Torres-Aviles F, Moraga T, Nunez L, Icaza G. Lung cancer mortality trends in Chile and six-year projections using Bayesian dynamic linear models. *Cad Saude Publica*. 2015;31:1975-82.
- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, de Leyn P, Dumonceau JM, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. 2015;47:545-59.
- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143:5 Suppl:e142S-65S.
- De Melo AC, Karen de Sa V, Sternberg C, Olivieri ER, Werneck da Cunha I, Fabro AT, et al. Mutational profile and new IASLC/ATS/ERS classification provide additional prognostic information about lung adenocarcinoma: A study of 125 patients from Brazil. *Oncology*. 2015;89:175-86.
- Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: An open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:282-9.

7. Navani N, Brown JM, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Jeebun V, et al. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer: A multicenter study of 774 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1316–22.
8. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: A review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol.* 2013;66:79–89.
9. Casadio C, Guarize J, Donghi S, di Tonno C, Fumagalli C, Vacirca D, et al. Molecular testing for targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: Suitability of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Am J Clin Pathol.* 2015;144:629–34.

Sebastián Fernández-Bussy^{a,*}, Gonzalo Labarca^b,
Yumay Pires^c, Iván Caviedes^d y Mauricio Burotto^e

^a *Unidad de Neumología Intervencionista, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile*

^b *Facultad de Medicina, Universidad San Sebastián, Concepción, Chile*

^c *Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile*

^d *Servicio de Medicina Respiratoria, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile*

^e *Servicio de Oncología, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sfernandezbussy@alemana.cl
(S. Fernández-Bussy).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.08.013>

0300-2896/

© 2016 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.