

ESTUDIO SOBRE LA PREVALENCIA DE EXPRESIÓN DEL PD-L1 EN LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS EN NUESTROS PACIENTES SOMETIDOS A EBUS-TBNA

D.M. Martínez Rodríguez¹, M. Arredondo López², M.A. Ruano Carretero¹.

¹Hospital Regional de Málaga.

²Hospital de Antequera.

RESUMEN

El Cáncer de pulmón es la primera causa mundial de muerte por Cáncer. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 ha supuesto un avance en su tratamiento. En nuestro estudio se ha revisado la prevalencia de este receptor en las muestras obtenidas mediante aspiración con aguja transbronquial guiada por ecobroncoscopia (EBUS-TBNA).

Palabras clave: Ecobroncoscopia (EBUS-TBNA), PD-L1, Cáncer de pulmón.

STUDY ON THE PREVALENCE OF PD-L1 EXPRESSION IN NEOPLASTIC CELLS IN OUR PATIENTS UNDERGOING EBUS-TBNA

ABSTRACT

Lung cancer is the world's leading cause of death from cancer. Immunotherapy with anti-PD-L1 monoclonal antibodies has represented an advance in its treatment. In our study, we reviewed the prevalence of this receptor in samples obtained by ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA).

Keywords: Ultrasound bronchoscopy (EBUS-TBNA), PD-L1, lung cancer.

NOTA CLÍNICA

El Cáncer de pulmón constituye la segunda causa más frecuente de Cáncer a nivel mundial con 2,2 millones de nuevos casos en 2020, sólo por detrás del Cáncer de mama. Además, continúa siendo la primera causa de muerte por Cáncer en el mundo, dando lugar a 1,8 millones de muertes al año¹. El 85% de las neoplasias pulmonares corresponden a carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Este tipo de tumores se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad hasta en el 80% de los casos, requiriendo por lo tanto de terapia sistémica².

Uno de los avances más destacados en la última década ha sido el descubrimiento de la inmunoterapia como tratamiento frente al mismo. Entre ellos se encuentran los anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 (*programmed death-ligand 1*)/PD-1 (*programmed cell death protein 1*), como sería el pembrolizumab. El PD-L1, expresado por las células tumorales, corresponde a un ligando del receptor PD-1 presente en la superficie de los linfocitos T y B. Este ejerce una función inmunorreguladora mediante la supresión de la actividad inflamatoria de los linfocitos T. Así, cuando se produce la unión entre ambos, se inhibe la activación del linfocito T y con ello la respuesta inmune frente a las células tumorales³. El uso de esta vía inhibitoria por la célula neoplásica puede ser neutralizado mediante el bloqueo de los mencionados receptores, o los correspondientes ligandos, por parte de anticuerpos monoclonales específicos.

Su mecanismo de acción, por lo tanto, consistiría en desbloquear la acción citodestructora de los linfocitos al neutralizar los frenos empleados por la célula tumoral⁴.

Para el adecuado uso de este tipo de inmunoterapia es necesario identificar a los pacientes que se podrían beneficiar. Para ello, las muestras de tejido obtenidas mediante biopsia excisional o *core biopsy* serían las ideales, pero con frecuencia no están disponibles en pacientes con CPNM⁵. Esto se debe a que frecuentemente el diagnóstico se consigue con muestras pequeñas obtenidas mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por EBUS, de elección al ser una técnica mínimamente invasiva y con una disponibilidad relativamente amplia⁶. La idoneidad de estas muestras para determinar los niveles de expresión de PD-L1 ha sido objeto de investigación en los últimos años. Matsuoka H. *et al.*⁷, concluyó que el uso de las muestras obtenidas mediante EBUS-TBNA (aspiración con aguja transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial) para la determinación de los niveles de expresión del PD-L1 era adecuado. Por otro lado, el estudio de Sakata K, *et al.*⁸, fue más allá y mostró que, cuando se toma como punto de corte $\geq 1\%$ de expresión de PD-L1 para considerar una muestra como positiva, existía una fuerte correlación entre aquellas obtenidas mediante EBUS-TBNA y las obtenidas mediante resección quirúrgica del tumor. En cambio, si se tomaba como punto de corte $\geq 50\%$, esta correlación disminuía significativamente. Con resultados en la línea de los estudios anteriores estaría el trabajo de Martin-Deleon R *et al.*⁹.

Recibido: 08.11.2021 Aceptado: 26.12.2021

Dr. Darío Miguel Martínez Rodríguez
dario_martinez_16@hotmail.com

El objetivo del presente estudio ha sido el de revisar retrospectivamente la prevalencia de dicho receptor en nuestras muestras de EBUS-TBNA llevadas a cabo en nuestro servicio desde el 2018 hasta el 2020.

Realizamos un estudio descriptivo de 83 pacientes que fueron derivados a la Unidad de Técnicas Broncopleurales por sospecha de neoplasia pulmonar para la toma de muestras por EBUS, recogiendo datos generales y anatomopatológicos.

Con respecto a los resultados, un 76% de los pacientes revisados fueron varones con una edad media de 67 años, siendo más de la mitad ex-fumadores. Respecto a la anatomía patológica, de los 83 casos 63 correspondían a CPNM (40 adenocarcinomas, 20 carcinomas escamosos y 3 carcinomas de células grandes), 13 a carcinoma microcítico y 7 a metástasis de otra neoplasia primaria (tabla 1). Del total de los pacientes, 43 se encontraban en un estadio IV, 30 en estadio III y sólo 3 en estadio II. Las biopsias fueron obtenidas mediante aspirado de adenopatías en 78 casos (93,98%) y de lesiones adyacentes a vía aérea central en los 5 casos restantes (6,02%).

Tabla 1: Histología de las muestras de biopsia analizadas.

Tipo histológico		n	%
Cáncer de pulmón no microcítico	-Adenocarcinoma	40	48
	-Escamoso	20	24
	-Células grandes	3	4
Cáncer microcítico		13	16
Metástasis de otra neoplasia primaria		7	8

Se solicitó estudio de PD-L1 en 46 muestras de CPNM, siendo válidas para el diagnóstico un 52% de las mismas (24 muestras). Dentro de este grupo, 15 pacientes (63%) fueron PD-L1 positivos (figura 1). De ellos, 4 pacientes presentaban una expresión de PD-L1 en > 50% de las células tumorales, 10 entre 1-50% y 1 en < 1% (tabla 2).

Figura 1A: Número de nuevos casos de cáncer por órgano afectado en 2020, en ambas sexos y todas las edades.

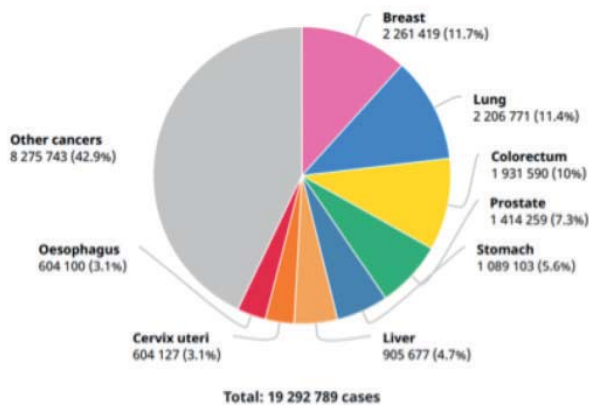


Figura 1B: Número de muertes por cáncer por órgano afectado en 2020, en ambos sexos y todas las edades.

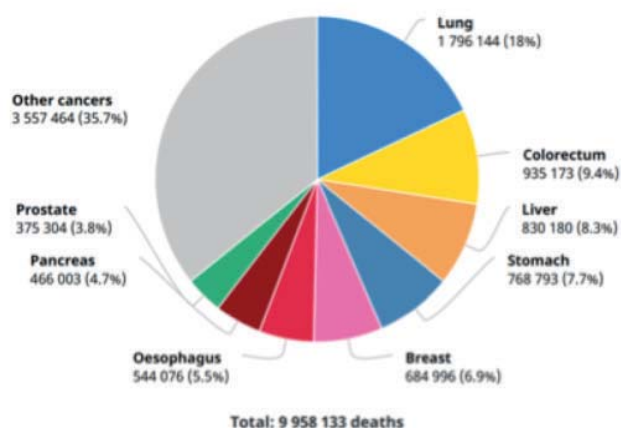


Figura 1: Diagrama de flujo de las muestras obtenidas.

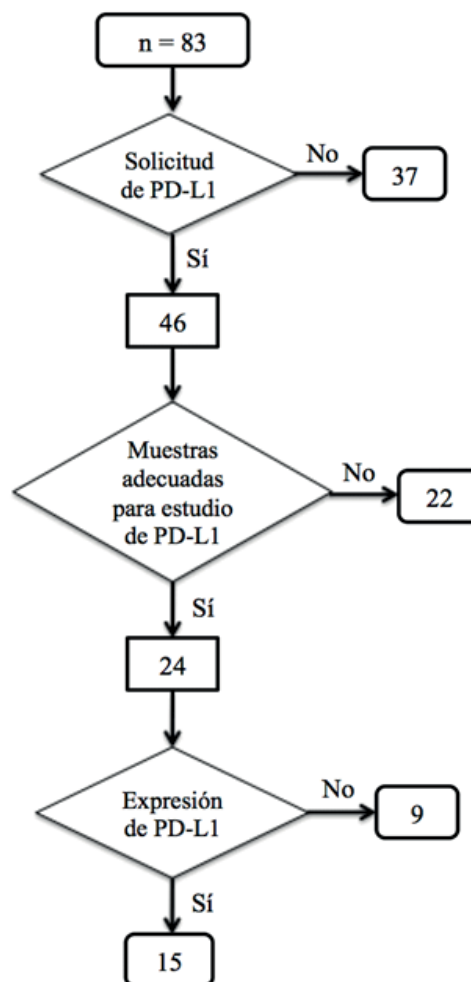


Tabla 2: Porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1 en los 15 pacientes PD-L1 positivos.

Porcentaje de expresión PD-L1	n = 15	%
> 50%	4	26,6
1-50%	10	66,6
< 1%	1	6,66

PD-L1: programmed death-ligand 1.

Del total de la muestra, en 11 pacientes se repitió el EBUS-TBNA tras no obtener muestra suficiente en el previo, obteniendo 6 (65%) nuevas muestras suficientes para estudio de PD-L1.

Nuestro estudio sugiere que el EBUS-TBNA es una técnica que permite obtener un porcentaje significativo de muestras adecuadas para el estudio del PD-L1, en adición a su ya conocida utilidad en el diagnóstico inicial, estadificación mediastínica del Cáncer de pulmón y determinación de las mutaciones más frecuentes. En caso de no obtener una muestra suficiente tras un primer EBUS-TBNA se podría plantear repetir la técnica, especialmente en pacientes con lesiones centrales no accesibles por punción transtorácica y en aquellos con elevado riesgo quirúrgico. Estos resultados apuntan en la misma dirección que los obtenidos en estudios similares, como el mencionado previamente de Matsuoka H. *et al.* ⁷

Por último, cuando la muestra es adecuada para su estudio, la positividad del PD-L1 es frecuente en nuestros pacientes, lo que puede ayudar a dirigir el tratamiento oncológico. En nuestra serie la gran mayoría de muestras presentan un bajo porcentaje de expresión (<50%) en las células neoplásicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;10.1002/ijc.33588.
2. Hellmann M, West H. Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: immunotherapy. En Lilenbaum R, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate (2021).
3. Carlisle J, Steuer C, Owonikoko T et al. An update on the immune landscape in lung and head and neck cancers. *CA: A Cancer J Clin*. 2020; 70(6): 505-517.
4. Sánchez de Cuin J. Nueva inmunoterapia y Cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2017; 53(12): 682-687.
5. Silvestri G, Gonzalez A, Jantz M et al. Methods for staging non-small cell 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): e211S-e250S.
6. Andreo F, Rosell A, Monsó E. Novedades en ultrasonografía endobronquial y Cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2018; 54(12): 605-606.

7. Matsuoka H, Araya T, Kita T et al. Suitability of Endobronchial ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration versus Paired Transbronchial Biopsy Specimens for Evaluating Programmed Death Ligand-1 Expression in Stage III and IV Lung Cancer: A Comparative Retrospective Study. *J Cancer*. 2021; 12(15): 4478-4487.
8. Sakata K, Midthun D, Mullon J et al. Comparison of Programmed Death Ligand-1 immunohistochemical staining between Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration and Resected Lung Cancer Specimens. *Chest*. 2018; 154(4): 827-837.
9. Martin-Deleon R, Teixido C, Lucena CM et al. EBUS-TBNA Cytological Samples for Comprehensive Molecular Testing in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(9): 2084.