

Biopsias endoscópicas en la era de la inmunoterapia y oncogenética: ¿podemos cumplir los requerimientos?

Endoscopic biopsies in the era of immunotherapy and oncogenetics: can we meet the requirements?

Felipe Donoso Guillén¹, D. Orellano²

¹Servicio de Gastroenterología de Clínica Universidad de los Andes.

²Servicio Cirugía Clínica Las Condes, Centro Endoscópico Diagnóstico y Terapéutico (CEDIT) Hospital Barros Luco Trudeau.

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma has increased its incidence in recent years. In approximately half of the cases, the diagnosis is made when the disease is in the metastatic stage. In advanced stages, treatment with immunotherapy is included with promising results. Histopathological diagnosis is required for the administration of chemotherapy. Endosonography biopsy has benefits due to its high sensitivity and specificity, absence of the need for hospitalization, and low adverse events. Fine biopsy needles are classified according to two characteristics: diameter (19, 22 and 25 G) and tissue acquisition mechanism (FNA and FNB). The emergence of immunotherapy guided by tumor oncogenetics requires an increase in sample size. There are no significant differences between the presence of the pathologist in taking the sample (*rapid on-side evaluation, ROSE*) over the macroscopic visualization of the biopsy by the endosonographer (*macroscopic on-side evaluation, MOSE*). The use of FNB for biopsy is recommended over FNA with ROSE when it is necessary to make a diagnosis or genetic study and it is not possible to perform it with the ROSE modality. The factors that determine an adequate sample collection are the location of the biopsy (pancreas 54.3% vs. lymph nodes/metastasis 76.5%) and the diameter/type of needle.

Resumen

El adenocarcinoma ductal pancreático ha presentado un aumento de su incidencia en los últimos años. En aproximadamente la mitad de los casos se realiza el diagnóstico cuando la enfermedad se encuentra en etapa metastásica. En etapas avanzadas se incluye el tratamiento con inmunoterapia con resultados promisorios. Para la administración de quimioterapia se requiere el diagnóstico histopatológico. La biopsia por endosonografía presenta beneficios debido a su alta sensibilidad y especificidad, ausencia de necesidad de hospitalización y bajos eventos adversos. Las agujas finas de biopsia se clasifican según dos características: diámetro (19, 22 y 25 G) y mecanismo de adquisición del tejido (FNA y FNB). La aparición de la inmunoterapia guiada por la oncogenética tumoral requiere un incremento del tamaño de las muestras. No existen diferencias significativas entre la presencia del anatomopatólogo en la toma de la muestra (*rapid on-side evaluation, ROSE*) por sobre la visualización macroscópica de la biopsia por parte del endosonografista (*macroscopic on-side evaluation, MOSE*). Se recomienda el uso de FNB para toma de biopsia por sobre FNA con ROSE cuando es necesario hacer diagnóstico, estudio genético y no es posible realizarlo con modalidad ROSE. Los factores que determinan una toma de muestra adecuada son la localización de la biopsia (páncreas 54,3% vs. linfonodos/metástasis 76,5%) y el diámetro/tipo de aguja.

Conflictos de intereses: Los autores de este estudio no tienen conflictos de intereses.

Recibido: 15 de junio de 2024; Aceptado: 30 de junio de 2024

Copyright © 2024 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2024002-12>

Correspondencia a:
Felipe Donoso Guillén

ISSN 0716-8594 versión en línea

Esta obra está bajo
licencia internacional
Creative Commons



En la era de la medicina personalizada para el tratamiento del cáncer, se han ido incorporando inmunoterapias específicas guiadas por oncogenes tumorales.

El adenocarcinoma ductal pancreático ha presentado un aumento de su incidencia desde el año 2006 en torno al 0,3% anual, presentando una supervivencia a 5 años del 11%. El tratamiento incluye principalmente la resección quirúrgica y la quimioterapia, y en algunos casos, la radioterapia. Al momento del diagnóstico, se identifican 4 estadios: resecable, borderline, localmente avanzado y metastásico. El tratamiento curativo incluye la extirpación completa del tumor (R0), lo cual se logra en la primera etapa de la enfermedad. Cuando el tumor está localmente avanzado o metastásico, se debe realizar quimioterapia neoadyuvante para lograr llevarlo al estado borderline o resecable. En aproximadamente en la mitad de los casos el diagnóstico se realiza cuando la enfermedad se encuentra en etapa metastásica.

Dentro del tratamiento con quimioterapia ha existido una evolución de esquemas con gemcitabina/paclitaxel hacia el tratamiento con FOLFIRINOX (leucovorina, fluorouracilo, irinotecan y oxiplatino).

En etapas avanzadas se incluye el tratamiento con inmunoterapia con resultados promisorios. Las mutaciones más frecuentemente encontradas en el cáncer de páncreas son KRAS, TP53, CDKN2A y SMAD4. Dichas mutaciones se presentan en el adenocarcinoma ductal pancreático, ya sea solas o en combinación con otras, en más del 95% de los casos. Sin embargo, en el tiempo se han pesquisado otras alteraciones genéticas, denominadas *nueva generación secuencial* (NGS). La extracción del DNA de la muestra de biopsia, además de poder determinar el NGS, también identifica el número de copias alteradas y la inestabilidad microsatelital. Lo anterior, ha ido tomando relevancia debido al aumento de la precisión diagnóstica, estratificación del pronóstico e indicación de terapias específicas. Ha aparecido evidencia del uso de pembrolizumab en pacientes con alta inestabilidad microsatelital, larotrectinib/entrectinib en inhibidores de la fusión TRK, e inhibidores PARP y terapias con platino en variantes BRCA y PALB2.

Para la administración de quimioterapia, se requiere el diagnóstico histopatológico. En etapas precoces, cuando el tumor se considera resecable, este estudio se realiza con la pieza quirúrgica. Por el contrario, cuando el tumor se encuentra localmente avanzado, borderline o irresecable, se ha posicionado la toma de muestras por vía radiológica percutánea o endosonográfica. El cáncer pancreático es un típico tumor de baja celularidad con un alto componente estromal, siendo el componente tumoral aproximadamente entre el 5 y 20%, lo que disminuye la posibilidad de éxito de la toma de muestra. Al comparar las distintas técnicas para la obtención de tejido adecuado para diagnóstico y estudio genético, se constata una superioridad de la biopsia quirúrgica por sobre el resto (vía quirúrgica 80,4%, radiografía intervencional 75,6% y endosonografía 56%), dado principalmente por el tamaño de la muestra. En el caso de la endosonografía, este porcentaje

se explica en parte por material insuficiente (72,9%), baja celularidad tumoral (22,9%) y muestra no analizable por degradación de la calidad del DNA (4,2%).

La biopsia por endosonografía de neoplasias pancreáticas permanece como el método de elección para la adquisición de tejido, con una alta sensibilidad y especificidad (90,8% y 96,5% respectivamente), ausencia de necesidad de hospitalización, menor riesgo de siembra neoplásica cuando es comparada con la biopsia percutánea, y bajos eventos adversos (1,7%), correspondiendo a dolor abdominal, pancreatitis, hematoma, hemorragia y fiebre. Las técnicas clásicas de punción son: sin aspiración, retiro pausado de estilete y de succión. Aunque no existen diferencias significativas en la adquisición de la muestra, existe evidencia no concluyente que la técnica de succión tendría mayor contaminación por contenido hemático.

La toma de muestras por vía endosonográfica se realiza de forma transgástrica o transduodenal dependiendo del área anatómica pancreática que se requiera biopsiar. Las agujas finas de biopsia se clasifican según dos características: diámetro y mecanismo de adquisición del tejido. El tamaño de la aguja se gradúa de forma inversamente proporcional, es decir a mayor número (19, 22 y 25 Ga.), menor diámetro. A mayor diámetro se obtiene una muestra de mayor tamaño, sin embargo, presenta una menor maniobrabilidad, lo que dificulta la toma de muestras desde el duodeno (Figura 1). Generalmente se utiliza el diámetro de 22 Ga. que logra un equilibrio entre el tamaño de la muestra y la maniobrabilidad. En cuanto al mecanismo de adquisición de la muestra,

Tipo de Aguja	25 G	22G	19G
Volumen de la muestra	Bajo		Alto
Maniobrabilidad de la aguja	Fácil		Difícil
Diagnóstico anatomopatológico	Citología y block celular		
	Histología		
	Inmunohistoquímica		
Análisis genético	K-ras		
	Inestabilidad microsatelital		
	Secuenciación genómica específica		
	Secuenciación genómica completa		

Figura 1. Volumen muestra, maniobrabilidad, estudio anatomopatológico y genético según el diámetro de la aguja fina de biopsia.

se utilizan las agujas finas de aspiración (FNA) y de biopsia (FNB). La evidencia de la calidad de la muestra ha ido inclinándose a favor de la superioridad de las agujas FNB por sobre las FNA. Al comparar ambas agujas en una primera punción, existen diferencias significativas de obtención de muestra a favor de FNB por sobre FNA (87% vs. 69% respectivamente). Sin embargo, esta diferencia en punciones sucesivas tienden a equipararse desde la cuarta punción. Así mismo las agujas FNB han evolucionado en el tiempo en cuanto a sus diseños y modificaciones técnicas, llevando a la existencia de agujas de primera (*True cut*), segunda (*Reverse-bevel*) y tercera generación (*Shark, core Franseen*, entre otras), siendo las de tercera generación capaces de mejorar la calidad y cantidad de la muestra, permitiendo obtener mejores estudios genéticos, detección de alteraciones moleculares e inestabilidad microsatelital.

El número de punciones necesarias para la adquisición de tejido, no está completamente establecido. Las guías de la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)* del año 2017 sugieren 3 a 4 punciones con FNA y 2 a 3 punciones con FNB cuando no es posible uso de ROSE. Sin embargo, estudios randomizados posteriores, determinaron que 3 punciones con FNA/FNB podrías ser insuficientes debido a que su certeza diagnóstica no excede el 90%. Se requieren de otros estudios prospectivos para poder determinar el número óptimo de punciones. Durante mucho tiempo, se privilegió el uso de la presencia del anatomopatólogo en la toma de la muestra (*rapid on-side evaluation, ROSE*) para asegurar una adecuada calidad de esta, optimizar el número de punciones y obtener un diagnóstico precoz. Sin embargo, lo anterior complejiza y aumenta los costos del procedimiento. Se han realizado estudios comparativos sobre el rendimiento del ROSE por sobre la visualización macroscópica de la muestra por parte del endosonografista (*macroscopic on-side evaluation, MOSE*), sin demostrar diferencias significativas tanto en sensibilidad como en especificidad (ROSE 96,9% y 100% vs MOSE 96,1 y 100% respectivamente).

Sin embargo, con la aparición de la inmunoterapia guiada por la oncogenética del tumor, la necesidad del tamaño de las muestras ha ido incrementándose. Aunque la literatura demuestra que la toma de muestras por FNA más ROSE comparado con FNB más MOSE son similares, la *ESGE* recomienda el uso de FNB para toma de biopsia cuando es necesario hacer diagnóstico, estudio genético y no es posible realizado con modalidad ROSE. Los factores que determinan una toma de muestra adecuada son la localización de la biopsia (páncreas 54,3% vs linfonodos/metástasis 76,5%) y el diámetro/tipo de aguja (FNA 22 Ga 33,3%, FNB 22 Ga 53,5% y FNB 19 Ga 72,5%). El tamaño adecuado para una muestra diagnóstica oncogenética varía según el panel comercial utilizado. En el caso de utilizar *Ncc Onco Panel*, la muestra adecuada se define como la obtención de 5 muestras de tejido no teñidas de 10 ug de espesor, muestra fijada con formalina e incluida en parafina (FFPE) con un área de superficie $\geq 16 \text{ mm}^2$ (4 x 4 mm), y un porcentaje de núcleos

tumorales > al 20%. No existe beneficio de evaluación de la muestra para estudio genético por anatomía patológica a través de la biopsia rápida (ROSE 61% vs. MOSE 60,9%). Existen estudios promisorios de optimización de la calidad de la muestra al realizar las punciones guiadas por elastografía y medio de contraste.

Bibliografía

1. Cheng B, Zhang Y, Chen Q, Su B, Deng Z, Shan H, et al. Analysis of fine-needle biopsy vs fine-needle aspiration in diagnosis of pancreatic and abdominal masses: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018;16(8):1314-21.
2. Takano S, Fukasawa M, Shindo H, Takahashi E, Hirose S, Fukasawa Y, et al. Clinical significance of genetic alterations in endoscopically obtained pancreatic cancer specimens. *Cancer Medicine* 2021;10(4):1264-74.
3. Okuno N, Hara K, Mizuno N, Haba S, Kuwahara T, Kuraishi Y, et al. Clinical utility of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for comprehensive genomic profiling of pancreatic cancer. *Clinical Endoscopy* 2023;56(2):221.
4. Ozono Y, Kawakami H, Uchiyama N, Hatada H, Ogawa S. Current status and issues in genomic analysis using EUS-FNA/FNB specimens in hepatobiliary-pancreatic cancers. *Journal of Gastroenterology* 2023;58(11):1081-93.
5. Ashida R, Kitano M. Endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for pancreatic ductal adenocarcinoma in the era of precision medicine. *Digestive Endoscopy* 2022;34(7):1329-39.
6. Nikas IP, Mountzios G, Sydney GI, Ioakim KJ, Won JK, Papageorgis P. Evaluating pancreatic and biliary neoplasms with small biopsy-based next generation sequencing (NGS): doing more with less. *Cancers* 2022;14(2):397.
7. Dreyer SB, Jamieson NB, Evers L, Duthie F, Cooke S, Marshall J, et al. Feasibility and clinical utility of endoscopic ultrasound guided biopsy of pancreatic cancer for next-generation molecular profiling. *Chinese Clinical Oncology* 2019;8(2).
8. Takano S, Fukasawa M, Shindo H, Takahashi E, Fukasawa Y, Kawakami S, et al. Next-generation sequencing of endoscopically obtained tissues from patients with all stages of pancreatic cancer. *Cancer Science* 2022;113(3):1069-77.
9. Amaral MJ, Oliveira RC, Donato P, Tralhão JG. Pancreatic Cancer Biomarkers: Oncogenic Mutations, Tissue and Liquid Biopsies, and Radiomics-A Review. *Digestive diseases and sciences* 2023;68(7):2811-23.
10. Sundaram S, Chhanchure U, Patil P, Seth V, Mahajan A, Bal M, et al. Rapid on-site evaluation (ROSE) versus macroscopic on-site evaluation (MOSE) for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid pancreatic lesions: a paired comparative analysis using newer-generation fine needle biopsy needles. *Annals of Gastroenterology* 2023;36(3):340.
11. Rogers Hayley, Shah, Shawn. Role of Endoscopic Ultrasound in Pancreatic Cancer Diagnosis and Management. *Diagnostics* 2024;14:1156. 10.3390/diagnostics14111156.
12. Gkolfakis P, Crinò SF, Tziatzios G, Ramai D, Papaefthymiou A, Papanikolaou IS, et al. Systematic review and meta-analysis Comparative diagnostic performance of end-cutting fine-needle biopsy needles for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: A network

- meta-analysis. *Gastrointest. Endosc.* 2022;95:1067-77. doi: 10.1016/j.gie.2022.01.019.
13. Chatterjee A, Shah J. Role of Endoscopic Ultrasound in Diagnosis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2023;14(1):78. doi: 10.3390/diagnostics14010078. PMID: 38201387; PMCID: PMC10802852.
 14. Ozono Y, Kawakami H, Uchiyama N, et al. Current status and issues in genomic analysis using EUS-FNA/FNB specimens in hepatobiliary-pancreatic cancers. *J Gastroenterol* 2023;58:1081-93. <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02037-z>
 15. Tian L, Tang AL, Zhang L, et al. Evaluation of 22G fine-needle aspiration (FNA) versus fine-needle biopsy (FNB) for endoscopic ultrasound-guided sampling of pancreatic lesions: a prospective comparison study. *Surg Endosc.* 2018;32:3533-9.