

- Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114:372-376.
4. Robinson CJ, Villers MS, Johnson DD, Simpson KN. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes: A cost analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):632.e1-6. Epub 2010 May 1.
 5. Kapellou O. Effect of caesarean section on brain maturation. *Acta Paediatr*. 2011;100(11):1416-1422.
 6. Petrou S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG*. 2005;112(Suppl 1):10-15.
 7. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital in patient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1290-1297.
 8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: A systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172.
 9. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, et al. Preventing preterm births: Analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2012.pii: S0140-6736(12)61856-X.
 10. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. World Health Organization. Geneva, 2012.
 11. Faneite P. Etiopatogenia en medicina perinatal. Reflexiones. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010;70(4):221-223.
 12. Faneite P. Parto pre-término: retos, reacciones y paradigmas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2012;72:217-220.
 13. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M. et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):108-112.
 14. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, et al. The preterm birth syndrome: Issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):113-118.
 15. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: A prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):119-123.
 16. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(Suppl 3):17-42.

Gac Méd Caracas 2014;122(3):193-198

Patología molecular del cáncer de pulmón: cambios de paradigma en el diagnóstico y tratamiento

Dra. Eddy Verónica Mora¹

¹Anatomopatólogo. Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia Edo. Carabobo. Investigadora Principal del Centro de Investigaciones Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo. Corre."

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de morbi-mortalidad por cáncer en Estados Unidos de América y en el mundo, es un tumor con un curso biológico agresivo y una sobrevida a los 5 años de apenas 16 %, para todos los estadios (1). El

70 % se diagnostica en estadios clínicos avanzados, para estos casos, el tratamiento convencional se concentra en compuestos de platino. Clásicamente el cáncer de pulmón se clasifica, desde el punto de vista histológico, en epidermoide, adenocarcinoma, células grandes y carcinoma de células pequeñas (2-4). Con el advenimiento de la medicina personalizada o terapia diana (“Target”), se han producido gran cantidad de investigaciones con el objetivo de desarrollar nuevas modalidades terapéuticas más exitosas, con mejores resultados para los pacientes. Las investigaciones por clínicos oncólogos, farmacéuticos, cirujanos oncólogos, cirujanos torácicos, biólogos, etc. han impulsado a los patólogos a realizar una revisión de la clasificación histológica tradicional, así como la necesidad de enriquecerla con los conocimientos moleculares y establecer modalidades diagnósticas (5-8).

En la visión tradicional del cáncer de pulmón, el diagnóstico histológico consistía en diferenciar si se trataba de un carcinoma de células pequeñas (CCP) o un carcinoma de células no pequeñas (CCNP). Dentro de este último grupo, se trataba de ser posible establecer el diagnóstico específico entre un carcinoma epidermoide o un adenocarcinoma (2,4). Sin embargo, este panorama ha cambiado totalmente. Se han descubierto alteraciones genéticas, que han permitido el desarrollo de medicamentos, específicos, dirigidos a esas alteraciones moleculares (6,7,9).

En esta revisión nos vamos a referir a los carcinomas de células no pequeñas y más específicamente al adenocarcinoma, excluyendo a los carcinomas de células pequeñas, que son una entidad clínico patológica aparte, con otras implicaciones terapéuticas.

ALTERACIONES MOLECULARES Y POTENCIALES DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

El cáncer es una enfermedad multigénica, poligénica, multifactorial, en la cual las células responden a señales proliferativas continuas, eludiendo aquellas señales antiproliferativas, evadiendo la muerte celular. Se produce de esta manera, un estado replicativo continuo, que resulta en una inmortalización de la célula neoplásica (10,11).

A continuación describimos las principales alteraciones.

1. **RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR):** El EGFR es uno de los miembros de la familia de receptores de membrana con actividad tirosinquinasa conocidos de forma global como ErbB. Las alteraciones en la expresión del factor de crecimiento epidérmico, se ha descrito en muchos tipos de carcinoma, en el caso del cáncer de pulmón, específicamente del adenocarcinoma, se observan entre el 10 % a 40 % de los pacientes (12,13). Estas mutaciones ocurren en el 90 % de los casos, entre los exones 18 y 21 áreas responsables de la actividad tirosinquinasa del receptor (12,13). Esto lo convierte en una molécula altamente sensible al tratamiento antirreceptores de tirosinquinasa (los denominados antiTKI). El erlotinib ya ha sido aprobado por el FDA como droga de primera línea en el tratamiento de cáncer de pulmón con mutación del EGRF. Asimismo ya existen pruebas aprobadas por Cobas® para el diagnóstico de la mutación (12).

Existe una mutación del EGRF denominada T790, esta mutación se observa en el 50 % de los pacientes que desarrollan resistencia al tratamiento con drogas anti TKI, específicamente erlotinib y gefitinib (10,13). En este caso ya existen drogas en estudios Fase II y Fase III, como terapias de segunda y tercera línea (13-15).

2. **QUINASA DE LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK):** El gen ALK es un receptor transmembrana con actividad tirosinquinasa, normalmente expresado en muy escasos tejidos del cuerpo, como el cerebro, intestino, pero no en el pulmón normal. La fusión de ALK con un desregulador denominado EML4, origina una proteína quimérica que tiene actividad tirosinquinasa (EML4-ALK). Esta fusión se observa en 2 % a 7 % de los pacientes con adenocarcinoma, generalmente son pacientes jóvenes sin antecedentes tabáquicos o fumadores pasivos (10,16). Esta alteración genética es excluyente a la mutación del EGRF y son pacientes que no responden al tratamiento con erlotinib y gefitinib. El crizotinib, es una droga con actividad antiTKI, aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con CCNP con mutaciones del ALK. Existen a su vez pruebas de hibridación *in situ* para el diagnóstico de la mutación y en este caso se ha probado el diagnóstico de la expresión de ALK mediante estudios inmunohistoquímicos, con anticuerpos específicos, lo cual disminuye significativamente los costos para el diagnóstico (13,16,17).

3. ROS1: Este protooncogen, altamente expresado en numerosas líneas tumorales, pertenece a la familia de los receptores de insulina tirosinquinasa. Se ha descrito en muchos CCNP (más frecuentemente en adenocarcinomas) en un contexto semejante al ALK, es decir, pacientes jóvenes predominantemente no fumadores (13), también se ha descrito en el 2 % de los pacientes con CCNP que no demuestran alteraciones del EGRF, ALK y KRAS (13,15). El crizotinib, una droga que es un bloqueador reversible de los receptores TKI, ha demostrado efectividad en líneas celulares de pacientes con reordenamientos de ROS1, en estudios fase I. El diagnóstico de esta alteración se realiza con la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), sin embargo, ya existe un anticuerpo monoclonal para el diagnóstico de esta alteración genética con inmunohistoquímica (15,17).
4. RET: Es un receptor de tipo tirosinquinasa relacionado con la proliferación, crecimiento y migración celular. Se ha descrito recientemente en pacientes jóvenes con adenocarcinoma pulmonar, sin hábitos tabáquicos ni antecedentes familiares (14). Puede ser tratado con drogas antiTKI como el sunitinib, sorafenib, vandetanib, y cabozantinib (13).
5. RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE LOS HEPATOCITOS (MET): El MET es un receptor de tipo TKI transmembrana que se une al factor de crecimiento de los hepatocitos. Defectos en esta vía, se han descrito en el CCNP, específicamente una amplificación del MET se ha observado hasta en 11 % de pacientes con adenocarcinoma, también se ha observado en 20 % de los pacientes con mutación del EGRF que desarrollan resistencia al tratamiento (13,18). Existen en la práctica pequeñas moléculas inhibitoras (cabozantinib), inhibidores específicos (crizotinib) y anticuerpos antagonistas, así como anticuerpos monoclonales (orlatunab), anticuerpos anti HGF (rilatumumab) que ya se encuentran en diferentes fases de estudio (17,19,20). También está aprobado el anticuerpo D4D6 para el diagnóstico de la mutación del MET con métodos inmunohistoquímicos (13,17,21).
6. PTEN: Es un gen supresor tumoral, que está asociado a la regulación negativa de la apoptosis, la proliferación celular, el crecimiento y la migración celular, por interacción de la vía del PKI3 (10,13). La mutación de este gen, se observa en pacientes con carcinoma epidermoide y pacientes con

mutación EGRF que desarrollan resistencia al tratamiento antiTKI. Esta mutación tiene una fuerte asociación con la etnicidad. En el caso de adenocarcinomas se observa en 6 % de pacientes occidentales y 0 % de pacientes asiáticos. Para los carcinomas epidermoides se observa en 9,8 % de los pacientes occidentales y 1,6 % de pacientes asiáticos (13,14).

7. PI3K: Los PKIs, son un grupo de quinasas lipídicas relacionadas con el crecimiento, proliferación y supervivencia de las células y las mutaciones de algunas de estas lipasas, ocurren en muchos tipos de tumores.

La vía aberrante transductora del PI3K/AKT/mTOR se ha descrito en numerosos tumores malignos asociada al desarrollo de la resistencia al tratamiento y en menos del 5 % del CCNP, pero la mayoría pueden coexistir con otras alteraciones moleculares aquí descritas como EGFR, KRAS o ALK (10,13,14). Ya existen numerosos bloqueadores desarrollándose en estudios en fase clínica y estudios fase II (13).

8. KRAS: Es una proteína de transducción de señal. La activación de la vía mediada por Ras, especialmente a través de KRas, ocurre en un 30 % de adenocarcinomas y en un 5 % de carcinomas epidermoides (13,15). Esta mutación provoca la inactivación de NF1 RasGAP y se describe en un 7 % de CCNP. Hasta el momento no existen inhibidores específicos, efectivos de esta vía.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

Ante esta perspectiva, es evidente la necesidad de realizar un diagnóstico histológico preciso, en el cual se informe al clínico no solo si se trata de un carcinoma de células pequeñas o carcinoma de células no pequeñas, pero tratar de especificar si se trata de un adenocarcinoma o un carcinoma epidermoide, y asimismo, tratar de preservar el material de biopsia para la realización de estudios moleculares, imprescindibles para el tratamiento del paciente (2,5,21).

NUEVA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA PROPUESTA PARA MUESTRAS PEQUEÑAS

El cáncer de pulmón es un tumor que habitualmente se diagnostica en estadios clínicos muy avanzados,

lo cual implica que no son pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico, esto se traduce en que el diagnóstico histológico, se realiza en muestras cada vez más pequeñas o en material de citologías (líquidos o punciones) (2,3,5). La disponibilidad de tejido tanto para diagnóstico, como para hacer estudios de tipo molecular es muy escasa, por lo tanto el manejo de este material debe ser extremadamente cuidadoso y en muchos casos es insuficiente, requiriendo la toma de una nueva biopsia.

Otra dificultad que se presenta en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón, es la clasificación histológica. La clasificación actual de la OMS, fue realizada en especímenes quirúrgicos y piezas de autopsia, es decir, en muestras voluminosas, sin pruebas moleculares, ni estudios inmunohistoquímicos (4). La *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)*, propusieron una nueva clasificación para muestras histológicas de pequeño tamaño, para citologías y bloques celulares, conservando la clasificación de carcinoma de células no pequeñas, únicamente para aquellos casos en los cuales, después de estudios inmunohistoquímicos, es imposible concluir si se trata de un adenocarcinoma o un carcinoma epidermoide (2,3,5).

RECOMENDACIONES ANATOMO-PATOLÓGICAS

En caso de recibir una biopsia que comprenda un pequeño cilindro de tejido o un bloque celular procedente del sedimento de un líquido pleural o una punción transtorácica, al evaluar el material microscópico, si la diferenciación glandular o la diferenciación escamosa son evidentes en la histología convencional con la coloración de hematoxilina y eosina, el diagnóstico de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide, debe ser remitido, sin realizar coloraciones especiales o estudios inmunohistoquímicos, ya que el material debe ser preservado para estudios moleculares (5).

Cuando el estudio histopatológico con histología convencional no permite identificar esta diferenciación glandular o escamosa con la coloración de hematoxilina y eosina, se procede con estudios inmunohistoquímicos, utilizando un marcador o anticuerpo lo más específico posible, en cada caso, de manera de preservar la mayor cantidad de tejido posible. Para adenocarcinomas se recomienda el factor de transcripción tiroideo (TTF1) y la napsina,

estos han demostrado ser marcadores bastante útiles para el diagnóstico de adenocarcinoma. También coloraciones especiales como PAS y Pas azul alciano son útiles para la demostración de la diferenciación glandular. En el caso del carcinoma epidermoide, el p63 y las citoqueratinas 5 y 6, han sido bastante efectivos en demostrar la diferenciación escamosa. Menos específica ha resultado la 34Be12 (5,22). Recientemente se han publicado investigaciones con cocteles de anticuerpos que incluyen napsina, TTF1 y p63, reduciendo así el desgaste del material incluido en la parafina (23).

Una vez que se demuestra la diferenciación escamosa o glandular, el diagnóstico debe ser: carcinoma de células no pequeñas compatible con carcinoma epidermoide o por el contrario: carcinoma de células no pequeñas compatible con adenocarcinoma. En los casos en los cuales se expresen ambos tipos de marcadores, se diagnostica como: carcinoma de células no pequeñas, compatible con carcinoma adenoescamoso. Adicionalmente, en el informe de la biopsia, debe especificarse si el diagnóstico fue realizado con coloraciones convencionales, con coloraciones especiales o con inmunohistoquímica (5).

En aquellas biopsias, en las cuales ningún marcador inmunohistoquímico fue positivo, son los únicos casos que deben concluirse como carcinoma de células no pequeñas NOS (5).

En algunos casos, de acuerdo a la calidad del material, la preservación del mismo o la imposibilidad de realizar estudios ulteriores, el patólogo puede recomendar la toma de una nueva muestra.

En esta clasificación, basada en muestras pequeñas, no se realizan recomendaciones, con respeto a la gradación de los tumores.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Una vez que se realizó el diagnóstico de adenocarcinoma o carcinoma epidermoide, en el bloque celular o el bloque de parafina deben realizarse las pruebas moleculares ulteriores. Siempre se recomienda que los estudios se realicen en material incluido en parafina, ya que es más económico, es más accesible y facilita la evaluación por un médico especialista en anatomía patológica, marcando las áreas correspondientes al tumor, evitando las áreas de necrosis, hemorragia y el tejido conectivo de sostén (5,17).

En los pacientes con el diagnóstico de adenocarcinoma o carcinoma de células no pequeñas compatible con adenocarcinoma, se debe realizar la determinación de la mutación del EGRF, esto mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH), ya que los marcadores inmunohistoquímicos actualmente disponibles, no son capaces de detectar las mutaciones del EGRF, que es la clave del tratamiento con los medicamentos antiTKI (17). En caso de resultar negativo, se recomienda realizar la determinación del KRAS. A pesar de que no existe ningún medicamento antagonista específico, se considera que los pacientes que expresan mutación de KRAS, es poco probable que respondan al tratamiento anti EGRF (13,14). En aquellos casos que resulten negativos para KRAS, se recomienda hacer determinación de la fusión EML4-ALK. Esto puede ser mediante técnicas de FISH, sin embargo, también es aceptado determinar ALK con inmunohistoquímica, ya que en condiciones normales no es expresada en el tejido pulmonar. Las ventajas de la inmunohistoquímica es que se trata de un método más económico y más universal, disponible en todos los laboratorios de anatomía patológica de los países desarrollados (14,22). En los casos positivos para ALK, se recomienda tratamiento con su bloqueador específico (crizotinib). Solo aquellos pacientes que no expresan ninguna de estas alteraciones moleculares, son sometidos al tratamiento con quimioterapia estándar o convencional (6,13,14).

NUEVAS TÉCNICAS PARA LA CLASIFICACIÓN GENÓMICA

Actualmente existen muchos grupos de investigación trabajando en la detección de múltiples alteraciones genéticas distintivas, con muestras de tejido de especímenes de resección, biopsias pequeñas, bloques celulares, etc., que permitan realizar el diagnóstico molecular preciso, en la menor cantidad de tejido posible. En muchos casos cuando se realiza el diagnóstico histológico y la determinación de EGRF, el material en el bloque de parafina se agota y no permite realizar otros estudios adicionales. En estos momentos, se encuentran validando estudios con determinación de mutaciones específicas del cáncer de pulmón, que comprende 12 y 18 genes "signature" (13). Adicionalmente se están fabricando secuenciadores de nueva generación, que permitan la detección de múltiples mutaciones en una o dos secciones histológicas del bloque de parafina de la biopsia (13,21-23).

La clave para el futuro será establecer con el concurso de clínicos y patólogos cuál es el método ideal para el diagnóstico de las alteraciones moleculares del cáncer de pulmón.

Actualmente ya se encuentra disponible la guía del *College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology*, en la cual se dictan pautas homogéneas y recomendaciones bastante detalladas desde el punto de vista técnico, para establecer la presencia de mutaciones de EGRF y ALK en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón (17).

REFERENCIAS

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;(61):69-90.
2. Cagle PT, Olsen RJ. The Proposed New Classification of Pulmonary Adenocarcinoma and the Conservation of Small Tissue Samples for Testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;(137):453-454.
3. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Grisinger K, Yatabe Y, et al. "Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: Implications of the 2011 international association for the study of lung cancer/American thoracic Society/European respiratory society classification. *Diagnosis of lung adenocarcinoma.*" *Arch Pathol Lab Med*. 2012. published online ah doi:10.5858/arpa.201
4. Travis WD, Brambilla E, Konrad Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Pathology & Genetics Ed. World Health Organization Classification of Tumours Lyon: IARC, 2004:10-124.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe E, et al. *Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology. Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification.* *Arch Pathol Lab Med*. 2013;(137):668-664.
6. Brambilla E, Brambilla C, Lantuejoul S. Impact of molecular pathology on the clinical management of lung cancer. *Respiration*. 2005;(72):229-232.
7. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;(12):175-180.
8. Cagle PT, Allen TC. Lung cancer genotype-based therapy and predictive biomarkers: Present and future." *Arch Pathol Lab Med*. 2012;(136):1482-1491.

9. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chiriac LR, et al. Revolution in lung cancer: New challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;(135):110-116.
10. Castillo Díez S. Identificación y análisis funcional de nuevos oncogenes amplificados en el cáncer de pulmón. Facultad de Biología. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2011:21-35.
11. Riley LB, Desai DC. Bases moleculares del cáncer y desarrollo del tratamiento selectivo. *Surg Clin N Am.* 2009;(89):1-15.
12. Ginsburg PJ. Role of epidermal growth factor receptor mutational testing in personalising the treatment of non-small-cell lung cancer. *European Oncology.* 2010;(6):22-27.
13. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol.* 2014;(232):121-133.
14. Prieto Sánchez ME, León Fradejas M, Bautista Ojeda MD. c-kit y EGFR. Alteraciones moleculares de valor pronóstico en el cáncer de pulmón. *Rev Esp Patol.* 2007;(40):23-31.
15. Dacic S, Shuai Y, Yousem S, Otori P, Nikiforova M. Clinicopathological predictors of EGFR/KRAS mutational status in primary lung adenocarcinomas. *Modern Pathology.* 2010;(23):159-158.
16. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Salomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;(363):1693-1703.
17. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Arun Chitale D, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors guideline from the College of American Pathologists, molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK Tyro. *J Mol Diagn.* 2013 (15): Artículo en prensa
18. Ginsburg PJ. Role of epidermal growth factor receptor mutational testing in personalising the treatment of non-small-cell lung cancer. *European Oncology.* 2010;(6):22-27.
19. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;(361):947-957.
20. Shaw TA, Kim D-W, Nakagawa K, Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;(368):2385-2394.
21. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013;(8):823-859.
22. Ilie M, Hofman P. The potential value of immunohistochemistry as a screening tool for oncogenic targets of personalized lung cancer therapy. *J Oncopathol.* 2013;(0):1-11.
23. Brown AF, Sirohi D, Fukuoka J, Cagle PT, Policarpio-Nicolas M, Tacha D, et al. Tissue-preserving antibody cocktails to differentiate primary squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and small cell carcinoma of lung. *Arch Pathol Lab Med.* 2013: doi10.5858/arpa.20.

ABREVIATURAS

- CCP: carcinoma de células pequeñas.
 CCNP: carcinoma de células no pequeñas.
 EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.
 TKI: tirosinquinasa.
 ALK: quinasa de linfoma anaplásico.
 MET: receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos.
 OMS: Organización Mundial de la Salud.
 TTF1: factor de transcripción tiroidea.
 NOS: not otherwise specified.
 FISH: hibridación fluorescente *in situ*.