

Experiencia monoinstitucional en carcinoma de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento EML4-ALK

Pablo Pérez Mesa, Sergio Specterman, Esteban Mocetti, y Liliana Dalurzo

Sección de Oncología Clínica, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El gen de fusión EML4-ALK es producto de la inversión dentro del brazo corto del cromosoma 2 que da lugar a una proteína quimérica con actividad tirosinquinasa y oncogénica. EML4-ALK está presente en una pequeña proporción de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (aproximadamente el 5%), principalmente en histología de adenocarcinoma y ausencia de hábito tabáquico. De 2012 a 2016 se analizó el reordenamiento EML4-ALK en 340 casos en nuestro centro. Se analizaron los pacientes con el reordenamiento por sexo, edad, hábito tabáquico, estadio diagnóstico, sitios metastásicos, respuesta al tratamiento y tiempo del mismo con inhibidores específicos. Del análisis de 340 casos, se detectó el reordenamiento EML4-ALK en 22 (6.4%), 10 de ellos de sexo masculino, edad promedio 52.4 años (23 a 86 años), 13 no tabaquistas, 13 con enfermedad metastásica al diagnóstico. De estos 22, 15 iniciaron tratamiento con crizotinib, presentando 10 de ellos beneficio clínico, con un tiempo promedio de tratamiento de 18 meses. Entre los pacientes con re arreglo cromosómico ALK, 2/22 casos presentaron concomitantemente la mutación ALK más la del gen EGFR, ambos en posición L858R del exon 21. El reordenamiento EML4-ALK es una condición infrecuente, vista generalmente en pacientes con adenocarcinoma, aunque puede presentarse en pacientes con carcinoma indiferenciado o epidermoide; en tres encontramos alteraciones del EGFR, de distinta significancia clínica. El tratamiento con inhibidores específicos es bien tolerado, con alta tasa de respuesta y beneficio clínico prolongado.

Palabras clave: cáncer pulmón, gen EML4- ALK, cri- zotinib

Abstract

The fusion oncogene EML4-ALK, results by a small inversion in the short arm region of chromosome 2, resulting in a chimeric protein with tyrosine kinase and oncogenic activity. EML4-ALK was found in a small proportion of patients with non-small cell lung carcinoma (about 5%), mainly in adenocarcinoma histology and never on light smokers. Between 2012 and 2016 we evaluated EML4-ALK rearrangement in 340 patients in our center. We analyzed sex, age, smoke habit, tumoral stage, metastatic sites, treatment response and treatment duration with specific inhibitors. Of 340 cases, the EML4-ALK rearrangement was found in 22 (6.4%), all diagnosed with adenocarcinoma, 10 of them male, mean age 52.4 years (23-86 years), 13 were nonsmokers and 13 with metastatic disease at diagnosis. The 15 patients started treatment with crizotinib, 10 of them presented clinical benefit (stable disease or partial response) and an average treatment time of 18 months; 2/22 patients with ALK mutations had concomitant in the EGFR gene, both L858R mutation in exon 21. The EML4-ALK rearrangement is a rare condition, which is usually seen in patients with adenocarcinoma and no history of smoking; although our experience with the use of specific inhibitors is limited, this treatment appears to be well tolerated with prolonged clinical responses.

Keys words: lung cancer, EML-ALK gene, crizotinib

Experiencia monoinstitucional en carcinoma de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento EML4-ALK

Pablo Pérez Mesa, Sergio Specterman, Esteban Mocetti, y Liliana Dalurzo

Introducción

El gen de fusión EML4-ALK fue descrito en 2007 como una inversión dentro del brazo corto del cromosoma 2, que da lugar a una proteína quimérica con actividad tirosinquinasa y oncogénica¹.

Es detectado mediante técnica de FISH, validándose posteriormente su detección por inmunohistoquímica.

EML4-ALK está presente en una pequeña proporción de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (aproximadamente el 5%), principalmente con histología de adenocarcinoma y ausencia de hábito tabáquico. Los pacientes con esta fusión pueden ser tratados de forma individualizada mediante inhibidores específicos del ALK como crizotinib, agente oral con capacidad de inhibición dual de la actividad tirosinquinasa de ALK y del receptor MET/HGF¹.

Un bajo porcentaje (entre el 0.6 y 1%) presentan mutación concomitante de ALK y EGFR, siendo ésta principalmente con afectación del exón 21 y la delación del exón 19. No es clara la secuencia de tratamientos para estos pacientes, sea iniciando con inhibidores de EGFR o de ALK²⁻⁵.

Materiales y métodos

De 2012 a 2016 fueron evaluados 8100 nuevos pacientes en la Sección de Oncología Clínica del Hospital Italiano de Buenos Aires, de los cuales el 12.5% presentó diagnóstico de cáncer de pulmón (1005 casos).

Desde esa fecha se estudió el reordenamiento EML4-ALK en 340 casos en nuestro centro.

Se analizaron los pacientes con el reordenamiento por sexo, edad, hábito tabáquico, estadio diagnóstico, sitios metastásicos, respuesta al tratamiento y tiempo del mismo con inhibidores específicos.

Resultados

Del análisis de 340 casos, se detectó el reordenamiento EML4-ALK en 22 (6.4%), 10 de ellos de sexo masculino, edad promedio 52.4 años (23 a 86 años), 13 no tabaquistas, tres con menos de un paquete/año, y 6 con mayor exposición al tabaco, 13 con enfermedad metastásica al diagnóstico, 8 con estadio 3B, y sólo uno con 2B al diagnóstico. Durante la evolución clínica, todos progresaron a enfermedad metastásica. El sitio metastásico más frecuente fue el hueso, afectando a 11 pacientes (50%), seguido por secundarismo hepático en 6 (27%) y cerebral en 5 (22%).

Quince presentaron diagnóstico histológico de adenocarcinoma (68%), uno con adenocarcinoma con células en anillo de sello, uno mucosecretor, 4 con carcinoma poco diferenciado y uno con carcinoma epidermoide.

De estos 22 pacientes, 15 iniciaron tratamiento con crizotinib, presentando 10 de ellos beneficio clínico (enfermedad estable y respuesta parcial) (Figuras 1 y 2), y con un tiempo promedio de tratamiento de 18 meses. A la fecha, 8

Experiencia monoinstitucional en carcinoma de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento EML4-ALK

Pablo Pérez Mesa, Sergio Specterman, Esteban Mocetti, y Liliana Dalurzo

continúan con el mismo tratamiento y uno que, ante la progresión de la enfermedad, se encuentra en segunda línea de inhibidor de ALK (ceritinib).

Entre los 22 pacientes con el reordenamiento, 2 presentaron mutación concomitante del gen EGRF, ambos con mutación del L858R en el exón 21.

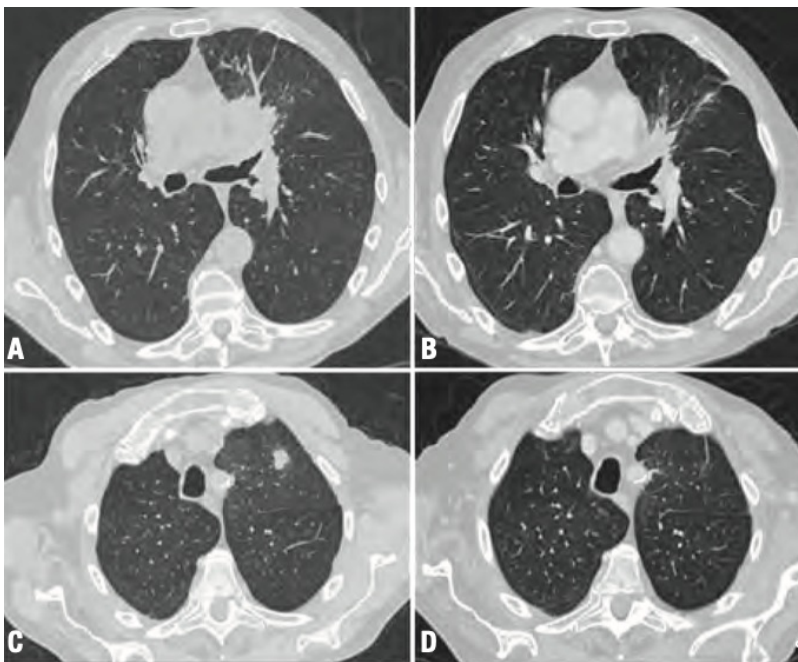


Figura 1. Tomografía computarizada de paciente con reordenamiento ALK mostrando respuesta parcial
A. Masa tumoral hilar izquierda. B. Evolución del paciente A luego del tratamiento con crizotinib. C. Tumor en lóbulo pulmonar izquierdo. D. Evolución del paciente C luego del tratamiento con crizotinib

Experiencia monoinstitucional en carcinoma de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento EML4-ALK

Pablo Pérez Mesa, Sergio Specterman, Esteban Mocetti, y Liliana Dalurzo

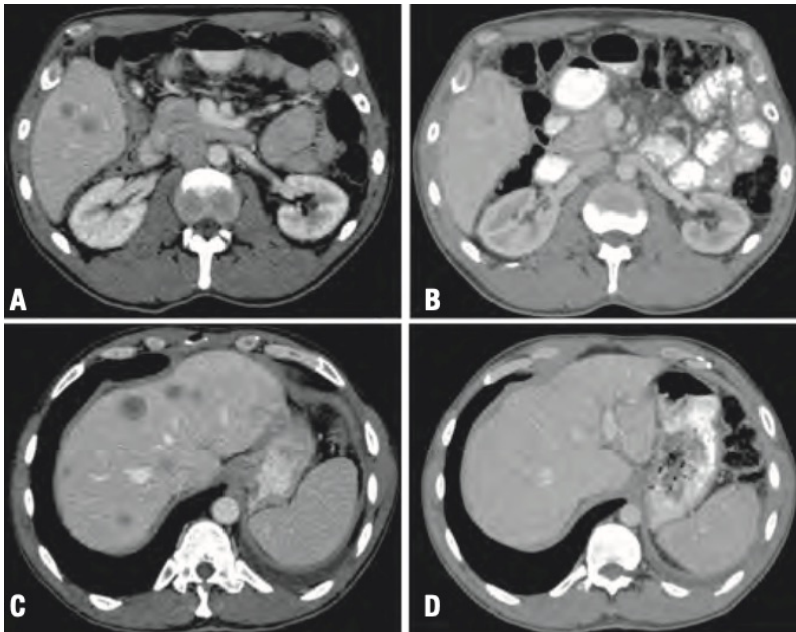


Figura 2. Paciente con reordenamiento ALK con respuesta completa por imágenes luego de tratamiento con crizotinib. A y B. Tomografías mostrando múltiples nódulos hepáticos C y D. Tomografías mostrando desaparición de nódulos hepáticos luego del tratamiento.

Discusión

El reordenamiento EML4-ALK es una condición infrecuente, entre 4 y 7% de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas, siendo en nuestra experiencia el 6.4%¹. Esta fusión generalmente se presenta en jóvenes, siendo en nuestra serie la edad promedio de 52.4 años, con histología de adenocarcinoma, aunque puede presentarse en pacientes con carcinoma indiferenciado o epidermoide. En dos encontramos alteraciones del EGFR concomitante, representado el 0.6% de los pacientes analizados, con datos en la literatura que van de 0.5 a 1.2%, siendo mayor la prevalencia en población asiática. El tratamiento con inhibidores específicos es bien tolerado, con alta tasa de respuesta y beneficio clínico prolongado.

Aunque se trata de una pequeña población dentro del universo del cáncer de pulmón, los pacientes con este reordenamiento suelen ser jóvenes y presentar menor frecuencia de comorbilidades, dado la falta del hábito tabáquico.

El tratamiento con inhibidores específicos mostró una alta tasa de respuesta y, sobre todo, respuestas prolongadas en el tiempo con una buena tolerancia. El hecho de contar con nuevas líneas de tratamientos específicos, genera importantes expectativas de supervivencia en este subgrupo.

El rastreo de mutaciones como EGFR y ALK en la práctica clínica habitual, principalmente en histología de adenocarcinoma y, sobre todo, en pacientes con baja exposición al hábito tabáquico, forma parte del tratamiento

Experiencia monoinstitucional en carcinoma de pulmón de células no pequeñas con reordenamiento EML4-ALK

Pablo Pérez Mesa, Sergio Specterman, Esteban Mocetti, y Liliana Dalurzo

adecuado del cáncer de pulmón.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

Bibliografía

1. Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Can* 2010; 9: 188.
2. Yang JJ, Zhang XC, Su J, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 1383-92.
3. Yang J, Zhang X, Su J, et al. Concomitant EGFR mutation and EML4-ALK gene fusion in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011; (suppl; abstr 10517).
4. Tanaka H, Hayashi A, Morimoto T, et al. A case of lung adenocarcinoma harboring EGFR mutation and EML4- ALK fusion gene. *BMC Cancer* 2012; 12: 558.
5. Kuo YW, Wu SG, Ho CC, Shih JY. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma harboring coexisting EML4-ALK fusion gene and EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2010; 5: 2039-40.