

LA IMPORTANCIA DE LLAMARSE FUSIÓN EML4-ALK EN CÁNCER COLORRECTAL

María San Román Gil^{1*}, Javier Pozas Pérez¹, Jesús Chamorro Pérez¹, Íñigo Martínez Delfrade¹, Reyes Ferreiro Monteagudo¹

1. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

*Contacto: mariasanro21@gmail.com

Introducción

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor más incidente y el segundo más mortal globalmente, con una mediana de supervivencia en casos avanzados de 30 meses. (1, 2)

Presentamos el caso de una mujer de 31 años cuyos hallazgos inmunohistoquímicos (IHQ) y mediante next-generation sequencing (NGS) han supuesto un cambio en su paradigma terapéutico.

Caso Clínico - Diagnóstico

Mujer, 29 años. Sin antecedentes patológicos de interés.

DIAGNÓSTICO (NOVIEMBRE DE 2019):

Se realiza ecografía ginecológica → hallazgo de nódulo hipoecogénico uterino → TC abdomino-pélvico: neoformación en recto-sigma de 5,5 centímetros, así como imágenes nodulares en mesosigma y raíz mesentérica, siendo la mayor la visualizada en ecografía.

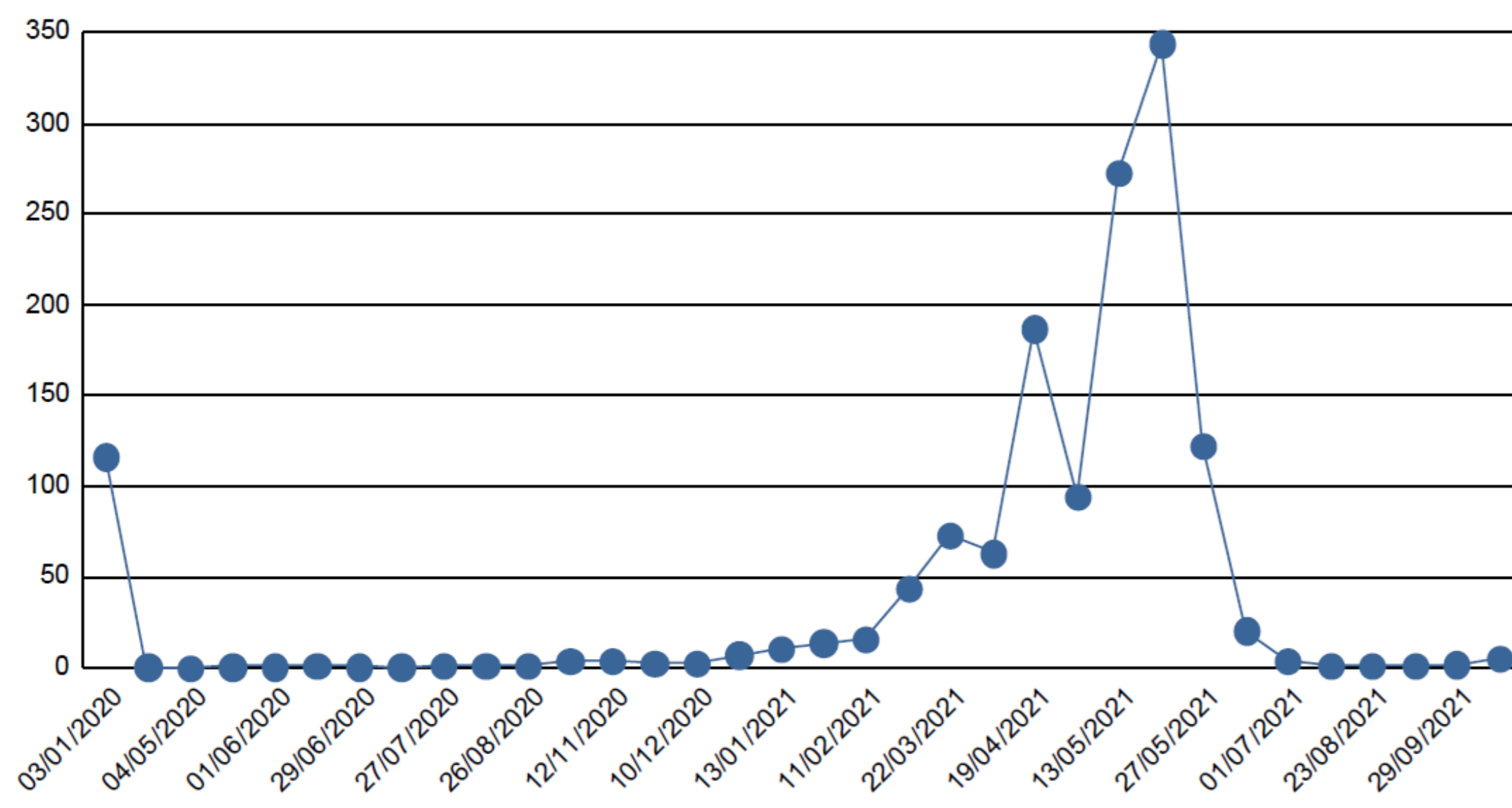
Colonoscopia con biopsias: Adenocarcinoma colorrectal con estabilidad de proteína reparadoras MSH6 y PMS2 (MMR) y KRAS, NRAS y BRAF wild type

Marcadores tumorales: Antígeno carcinoembrionario (CEA) de 116.7 ng/mL.

CIRUGÍA (FEBRERO 2020): Hemicolectomía izquierda ampliada a recto medio y resección de mesorecto → Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con permeación linfovascular e invasión perineural, bordes quirúrgicos libres y hallazgo de 8/38 ganglios con diseminación tumoral, así como **ganglio de cadena ilíaca derecha**, pMMR.

ADENOCARCINOMA DE SIGMA ESTADIO IV (pT3pN2bpM1a)

Estudio IHQ con hallazgo de **ALK+**
NGS (Foundation One): **fusión EML4-ALK**.



Gráfica 1. Evolución de CEA a lo largo de la evolución de la enfermedad

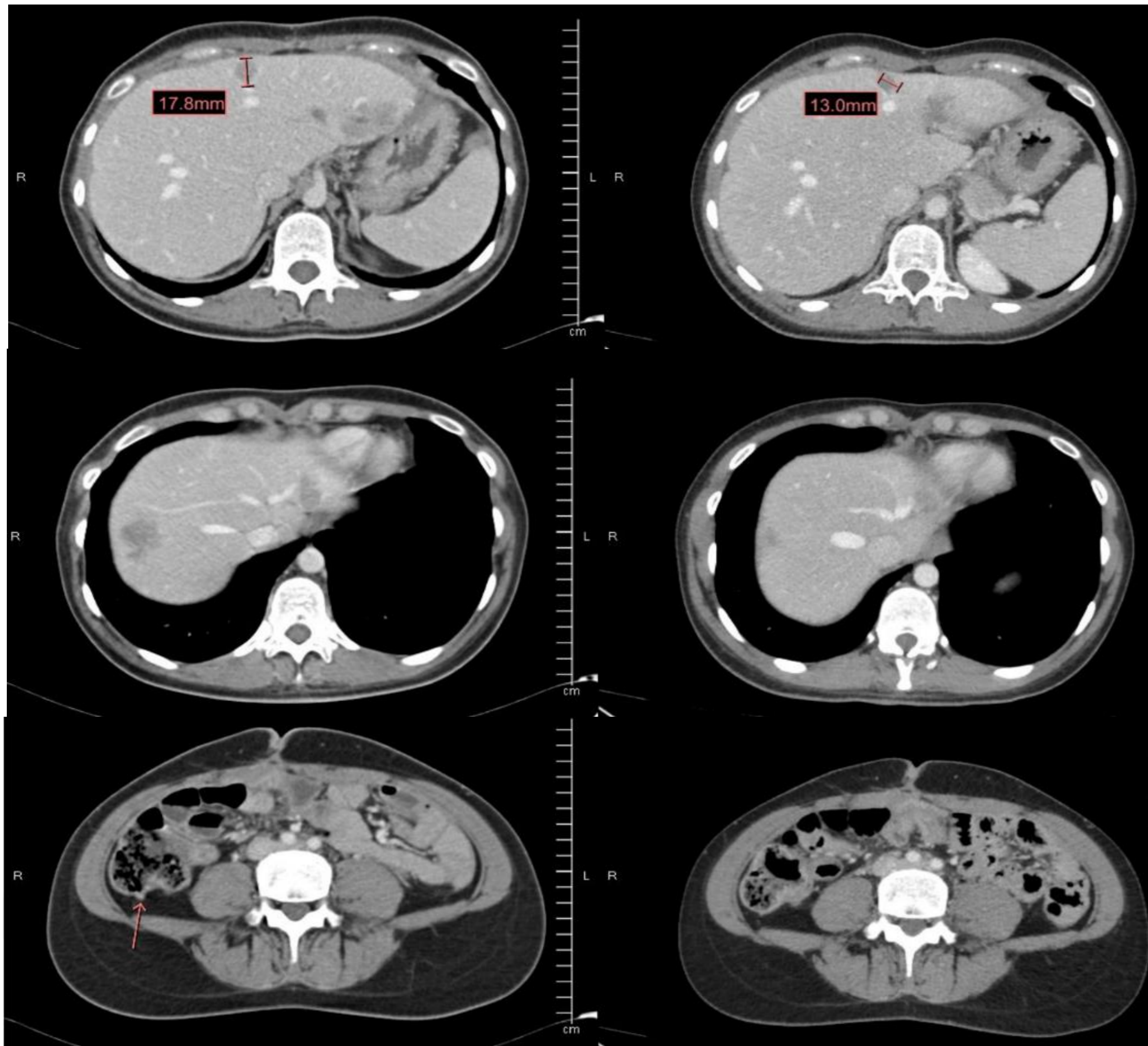


Imagen 1. TC con respuesta parcial de enfermedad hepática (abril-julio 2021)

Caso Clínico - Evolución

Línea	Tratamiento	Mejor respuesta	Motivo y fecha de fin
1º	FOLFOX*-Panitumumab (10 ciclos) *Reacción oxaliplatino último ciclo Marzo - agosto 2020	Respuesta parcial	Cirugía: resección hepática, apendicectomía y toma de muestras de peritoneo → enfermedad tumoral a nivel hepático. Octubre 2020
1º	(Mantenimiento) 5-FU-Panitumumab (6 ciclos) Noviembre 2020 - enero 2021	Enfermedad estable	Progresión hepática Febrero 2021
2º	FOLFIRI (3 ciclos; sin bevacizumab por trombosis portal) Febrero - abril 2021	Progresión enfermedad	Progresión hepática + elevación de CEA (344,1 ng/mL). Abril 2021
3º	ALECTINIB (ALK+ y fusión EML4-ALK) Mayo 2021 - actualmente	Respuesta parcial	Actualmente → Normalización de marcadores (gráfica 1) + respuesta parcial de la enfermedad (imagen 1) + mejoría de calidad de vida.

Discusión

En los últimos años se ha extendido el concepto de oncología de precisión, cuyo objetivo es realizar un estudio a nivel genómico del tumor y, si está indicado, del paciente para realizar un tratamiento oncológico no solo basado en el tipo y subtipo histológico sino en las alteraciones que se encuentren ("**tumor-agnostic strategy**").

La FUSIÓN DE GENES CON ALK en cáncer colorrectal es **rara (<1%)**, siendo más frecuente en **colon derecho RAS wild type y resistentes a tratamiento con antiEGFR**, por ser un posible mecanismo de resistencia. Se han descrito fusiones con **EML4**, STRN o C2orf44, entre otros, sin hallarse otras mutaciones driver concurrentes. (3, 4)

Los reportes de casos coinciden en el fenotipo agresivo y el beneficio del uso de inhibidores de ALK (de primera a tercera generación), siendo beneficioso el uso secuencial de los mismos, sin llegar a los resultados alcanzados en cáncer de pulmón. (4, 5)

Conclusiones

El cáncer colorrectal con fusión de ALK ha de plantearse como objeto de estudio. Presenta favorables respuestas a inhibidores de ALK, sin llegar a los resultados alcanzados en cáncer de pulmón.

Es importante analizar el tumor de nuevo la progresión para **buscar los posibles mecanismos de resistencias, persistencia de fusión de ALK o si se han desarrollado nuevas alteraciones moleculares**, de cara a optimizar la estrategia terapéutica en estos pacientes.

Bibliografía

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al: Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial. JAMA 317:2392-2401, 2017
- Yakirevich, E, Resnick MB, Mangray S, et al: Oncogenic ALK Fusion in Rare and Aggressive Subtype of Colorectal Adenocarcinoma as a Potential Therapeutic Target. Clin Cancer Res 2016;22:3831-3840
- Hsiao SY, He HL, Weng TS, et al: Colorectal Cancer with EML4-ALK Fusion Gene Response to Alectinib: A Case Report and Review of the Literature
- He X, Jiao XD, Liu K, et al: Clinical Responses to Crizotinib, Alectinib, and Lorlatinib in a Metastatic Colorectal Carcinoma Patient With ALK Gene Rearrangement: A Case Report. JCO Precision Oncology no. 5 (2021) 771-778. Published online May 3, 2021.