

Jesús Chamorro Pérez, Diana Isabel Rosero Rodríguez, María San Román Gil, Íñigo Martínez Delfrade y Reyes Ferreiro Monteagudo  
Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid.

## INTRODUCCIÓN

- El cáncer colorrectal (CCR) supone la segunda causa de muerte por cáncer tanto en España como en el mundo <sup>1</sup>.
- Las **mutaciones en oncogenes o genes supresores** son las principales alteraciones genéticas responsables de la patogenia del CCR.
- Las **fusiones de genes** implicados en receptores tirosín kinasa han sido raramente descritas.
- Las fusiones del gen *Anaplastic lymphoma kinase (ALK)* consituyen una alteración genética frente a la que se han diseñado diversos inhibidores de tirosín kinasa (TKIs) como crizotinib, alectinib y lorlatinib.
- Las **fusiones en ALK son muy infrecuentes en el CCR** y el perfil clinicopatológico de esta entidad permanece inexplorado así como la efectividad que estos TKIs pueden presentar en el cáncer colorrectal.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### HISTORIA ONCOLÓGICA

- Mujer de 84 años diagnosticada de adenocarcinoma colorrectal pT3N3b en 2017, intervenida mediante hemicolectomía derecha ampliada. Capecitabina adyuvante hasta 04/2018.
- Recaída metastásica en 05/2019. **KRAS, NRAS, BRAF wilde type**. Estabilidad de microsatélites (MSS). 1ªL de tratamiento dentro de ensayo clínico con TAS- 102 + Bevacizumab. 2ªL capecitabina + bevacizumab. 3ªL con irinotecán + panitumumab.
- Tras progresar a tres líneas de tratamiento en 07/2021 se inicia nueva línea de tratamiento con FOLFOX.
- Se solicita estudio **secuenciación de nueva generación (NGS)** en tejido (técnica *FoundationOne DX1*). En el análisis destaca la **fusion ALK-EML4** (Tabla 1).

### EVOLUCIÓN

- Ingresa en septiembre de 2021 por cuadro de náuseas, vómitos y práctica intolerancia oral.
- TAC tóraco-abdomino-pélvico 03/09/2021: progresión de la enfermedad a nivel de **conglomerado adenopático retroperitoneal adyacente a segunda y tercera porción duodenal** + dilatación de vía biliar + crecimiento de masa de pared abdominal.
- **Inicia Alectinib** el 08/09 tras ser concedido su uso compasivo.
- Se coloca una prótesis duodenal con mejoría subsecuente de la clínica. Dos días después presenta elevación de bilirrubina. Con sospecha de ictericia obstructiva condicionada por la prótesis duodenal se solicita TAC abdomino-pélvico (27/09) donde se observa respuesta parcial de la enfermedad, con disminución de la masa retroperitoneal y de la masa de pared abdominal.
- Aun así, presenta empeoramiento de la dilatación de vía biliar. Se solicita CPRE para intentar recanalizar la vía biliar. El procedimiento no es exitoso por imposibilidad de progresar a través del stent duodenal. El cuadro de sepsis biliar se agrava progresivamente hasta que finalmente la paciente fallece.



TAC TAP 03/09



TAC TAP 27/09

FoundationOne DX1	
GENE	ALTERATION
ALK	AL-EML4 fusion
TP53	P190S
PDGFRA	PDGFRA rearrangement
WHSC1L1	P1363L
MLL	R608Q
REL	N131S
POLE	P697R
EP300	Q2268del
MET	A179T
FBXW7	G687E
GNAS	E57K
BCOR	P837S

Tabla 1: NGS de la paciente

## DISCUSIÓN

- La frecuencia de **fusiones en ALK** en pacientes con CCR es muy infrecuente, presentándose en el **0,17- 1% de casos** <sup>2,3</sup>.
- La evidencia disponible sobre la efectividad de TKIs como crizotinib, entrectinib, alectinib y lorlatinib en CCR proviene mayoritariamente de **casos reportados** <sup>4,5,6,7</sup>. Fusiones diferentes a *ALK-EML4* (como por ejemplo *STRN-ALK* <sup>6</sup> o *CAD-ALK* <sup>7</sup>) también han mostrado sensibilidad a TKIs en CCR.
- El caso que presentamos muestra la eficacia que puede presentar alectinib en CCR con fusión en *ALK*. Destaca la rápida **respuesta radiológica** que presenta **tras 19 días de tratamiento** y que el fallecimiento se produce por causas ajenas al tratamiento sistémico. El caso ilustra la importancia realizar NGS en estos pacientes en búsqueda de alteraciones oncogénicas frente a las que podamos ofrecerles nuevas alternativas terapéuticas

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. TCGA Research Network: <https://www.cancer.gov/tcga>.
3. Sheng Y, Gong FY, Wang GQ, et al: Novel ALK fusions are detected in patients with not only NSCLC but also other solid tumors NGS fusion assay is an optional method for screening novel fusion. Presented at the ASCO 2020 (poster 3555)
4. He X, Jiao XD, et al. Clinical Responses to Crizotinib, Alectinib, and Lorlatinib in a Metastatic Colorectal Carcinoma Patient With ALK Gene Rearrangement: A Case Report. JCO Precis Oncol. 2021;5:PO.20.00534
5. Hsiao SY, He HL, et al. Colorectal Cancer with EML4-ALK Fusion Gene Response to Alectinib: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Oncol. 2021;14(1):232-238.
6. Yakirevich E, Resnick MB, et al. Oncogenic ALK Fusion in Rare and Aggressive Subtype of Colorectal Adenocarcinoma as a Potential Therapeutic Target. Clin Cancer Res. 2016;22(15):3831-3840.
7. Amatu A, Somaschini A, Cerea G, et al. Novel CAD-ALK gene rearrangement is druggable by entrectinib in colorectal cancer. Br J Cancer. 2015;113(12):1730-1734.