



TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CEREBRAL EN ADENOCARCINOMA DE PULMÓN ALK TRASLOCADO, ¿PODEMOS EVITAR EL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO?



CRISTINA ALFARO AUTOR

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Tutores: **Juan Cristobal Sánchez González**
Fernando Fabio Franco Pérez

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de tirosina quinasa constituyen el tratamiento más eficaz en el cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNM) con mutaciones activadoras. Se estima que en torno a 5% de los carcinomas de pulmón presentan traslocaciones del gen ALK-EML4. Actualmente el fármaco más empleado en primera línea es crizotinib, que demostró ventajas en supervivencia libre de progresión y en tasa de respuesta frente a quimioterapia.

Sin embargo, la eficacia a nivel cerebral de crizotinib es limitada, lo cual sumado a la mayor predisposición de los pacientes ALK traslocados de presentar afectación central constituye el mayor punto débil de este fármaco. Alectinib (un nuevo inhibidor de tirosina quinasa) demostró eficacia tras fracaso de crizotinib y recientemente, ha demostrado mayor eficacia en primera línea de tratamiento frente a crizotinib, con especial actividad a nivel cerebral.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con adenocarcinoma de pulmón ALK traslocado que debuto con alta carga tumoral a nivel cerebral en el que sin necesidad de radioterapia se obtuvo una magnífica y rápida respuesta con el uso del inhibidor de ALK alectinib.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

Se trata de un paciente, varón, de 41 años nunca fumador y sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Mayo de 2018, acude a consulta: el paciente acude a consulta por alteración leve en la memoria que dificulta su actividad laboral, episodios de mareo asociados a cefalea frontoparietal intermitente de elevada intensidad atribuida a historia previa de migraña y labilidad emocional de 2 meses de evolución.

Asocia sonofobia y fotofobia, así como sensación de inestabilidad de la marcha. Refiere además tos persistente no productiva desde hace 2 meses y dolor torácico con características pleuríticas desde hace 2 semanas que se atribuyó a infección respiratoria viral.

Exploración y pruebas complementarias

En la exploración neurológica destaca una sutil paresia global de MII e inestabilidad para la marcha con incapacidad para marcha en tándem.

- 1. TC craneal:** se realiza TC craneal urgente (**Figura 1**) que revela múltiples LOES cerebrales de predominio supratentorial, con una lesión de gran tamaño frontal derecha que cruza la línea media, generando borramiento de surcos y cisternas basales e hidrocefalia secundaria.

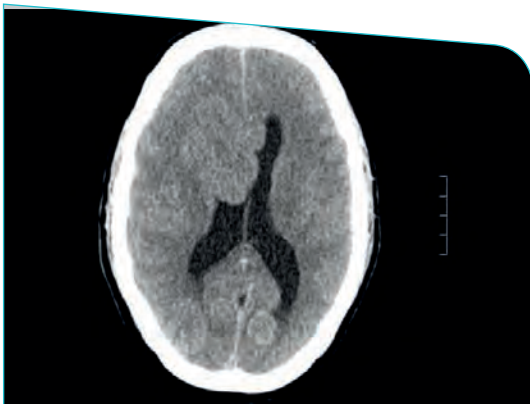


Figura 1 Imagen del TC craneal de urgencia al diagnóstico

- 2. Radiografía:** la radiografía de tórax muestra lesiones nodulares redondeadas bilaterales sugestivas de metástasis en suelta de globos.
- 3. TC torao-abdominal:** el paciente ingresa para completar estudio, realizándose TC toraco-abdominal con hallazgos de: (**Figura 2**)
 - Masa sólida paramediastínica en lóbulo pulmonar superior izquierdo de 6 x 8 cm sugestiva lesión tumoral primaria con amplia infiltración local.
 - Incontables imágenes nodulares bilaterales en torno al centímetro sugestivas de metástasis en patrón de suelta de globos.



Figura 2 Imagen de la afectación pulmonar al diagnóstico

- 4. RM cerebral:** asimismo se solicita RM cerebral (**Figuras 3 y 4**) que confirma la presencia de múltiples lesiones intraparenquimatosas supra e infratentoriales (al menos 17), la mayor localizada periventricular frontal derecha de 6 cm, y herniación uncal bilateral de predominio derecho por importante efecto de masa sobre el mesencéfalo de las dos lesiones temporales bilaterales de 4 y 3 cm.

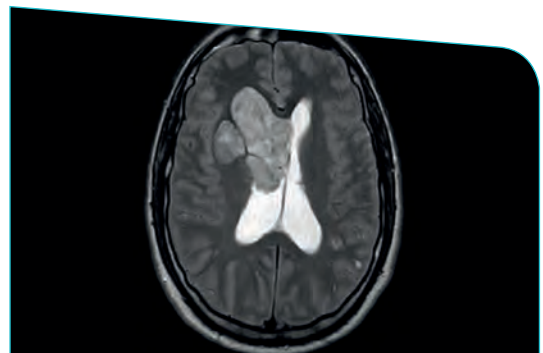


Figura 3 Situación radiológica cerebral evaluada por RM al diagnóstico

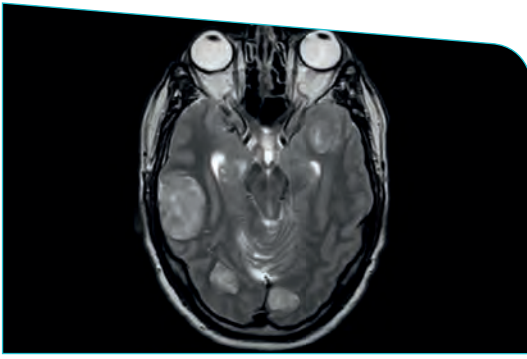


Figura 4 Situación radiológica cerebral evaluada por RM al diagnóstico

- 5. Broncoscopia:** donde se objetiva infiltración mucosa de aspecto neoplásico en árbol bronquial izquierdo que se biopsia, con anatomía patológica de carcinoma de célula no pequeña (probable adenocarcinoma).

Ante cefalea a pesar de corticoterapia y alta carga tumoral a nivel central, se plantea tratamiento radioterápico holocraneal paliativo. Sin embargo, dado que el paciente no era fumador y probabilidad de presentar una mutación activadora se decide esperar, al encontrarse paucisintomático, al estudio mutacional, que demuestra positividad para la traslocación de ALK (2p23).

Diagnóstico y tratamiento

Con juicio diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón ALK traslocado cT4 cNx cM1c por afectación pulmonar y cerebral múltiple, estadio IVB de TNM 8 edición, se decide iniciar tratamiento con alectinib 600 mg cada 12 horas por sus datos de mayor efectividad a nivel central.

Seguimiento y evolución

El paciente presentó rápida y significativa respuesta clínica, con desaparición de la cefalea y los episodios de olvido a las 2 semanas tras inicio del tratamiento, pudiendo reducirse corticoterapia de manera progresiva hasta suspender. También refería disminución de la tos y práctica desaparición del dolor torácico. No presentó toxicidad relevante.

Julio de 2018, evaluación: se realiza una reevaluación precoz de la enfermedad, con importante respuesta a nivel pulmonar y cerebral.

El TC toraco-abdominal demostraba una importante reducción de afectación pulmonar bilateral, de la lesión del LII y de lesión hilio mediastínica izquierda.

Se realizó también TC craneal (**Figura 5**) con respuesta parcial de las LOES intraparenquimatosas compatibles con metástasis.



Figura 5 TC craneal a los 2 meses de tratamiento

Noviembre de 2018, reevaluación: se repite TC con estabilidad de la afectación residual hilio mediastínica y pulmonar bilateral. (**Figura 6**) Asimismo, se realiza RM (**Figuras 7 y 8**) con respuesta parcial de las lesiones intraparenquimatosas infra y supratentoriales compatibles con metástasis, que presentan una marcada disminución de volumen y sin aparición de nuevas lesiones. Al disminuir el tamaño existe menor compromiso de espacio y desaparece la herniación uncal descrita en estudio previo.



Figura 6 Imagen de la afectación pulmonar a los 6 meses de tratamiento

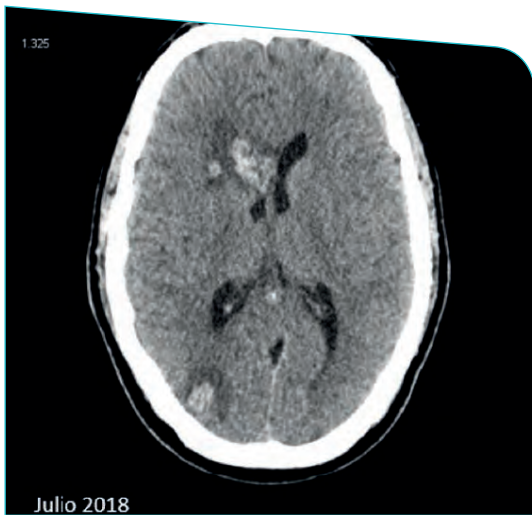


Figura 7 Evolución radiológica cerebral evaluada por RM a los 6 meses de tratamiento



Figura 8 Evolución radiológica cerebral evaluada por RM tras 6 meses de tratamiento

A día de hoy el paciente continúa asintomático y realiza vida normal, manteniendo la respuesta a nivel cerebral y pulmonar sin cambios en reevaluación por TC del mes de febrero, sin presentar ninguna toxicidad relacionada con el tratamiento con alectinib.

CONCLUSIONES

- El carcinoma no microcítico de pulmón es a día de hoy la neoplasia con mayor mortalidad en nuestro medio. Se estima que entre el 2-7% de estos tumores presenta una traslocación entre los genes ALK y EML4 que genera un transcrito de fusión que mantiene activa de forma constitutiva el estímulo proliferativo en la célula tumoral.¹
- Crizotinib fue el primer fármaco tirosin kinasa dirigido contra esta alteración genética activadora, demostrando mayor eficacia con menor toxicidad en primera línea respecto a la quimioterapia basada en platino.² Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes en tratamiento con crizotinib presentan progresión a nivel cerebral,³ lo cual plantea que la actividad de este fármaco a nivel central es limitada.
- Alectinib es un inhibidor tirosin kinasa de segunda generación que ha demostrado actividad en carcinomas de pulmón ALK traslocados tras progresión a crizotinib, con buena actividad incluso en presencia de metástasis cerebrales.⁴ Y recientemente ha demostrado mayor eficacia que crizotinib en el tratamiento de primera línea, con un menor riesgo de progresión cerebral y mejor perfil de toxicidad.^{5,6}
- La radioterapia tiene un gran papel en el control de las metástasis cerebrales sintomáticas, pero está exenta de toxicidad. Nuestro caso demuestra que incluso en este escenario, dada la actividad demostrada por estas nuevas terapias dirigidas es posible iniciar el tratamiento sistémico con estas terapias y obtener una rápida y significativa respuesta a nivel cerebral, dejando la radioterapia para una estrategia de rescate secundaria.

COMENTARIOS DEL TUTOR

La alta incidencia y elevada mortalidad del cáncer de pulmón hacen del caso presentado un problema clínico relevante a pesar de la baja frecuencia de alteraciones en ALK. Dentro de este subgrupo es conocida igualmente la elevada incidencia de afectación cerebral, por lo que nuestro paciente representa una situación clínica probable en nuestra consulta. Tradicionalmente

la administración de radioterapia como medida paliativa se ha considerado la primera opción en estos casos, no obstante la aparición de nuevos tratamientos de diana con elevada actividad en sistema nervioso central, sumado a la posible toxicidad de la radioterapia en pacientes con larga supervivencia esperada, motiva la duda a la hora de elegir entre iniciar tratamiento dirigido o radiar. Esta cuestión es difícil que pueda llegar a ser respondida en un ensayo clínico aleatorizado, radioterapia frente a tratamiento de diana para ALK, por lo que consideramos este concurso de casos clínicos una excelente oportunidad para compartir nuestra positiva experiencia en un problema probable y sin clara respuesta objetiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 ;448(7153):561-6.
2. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
3. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol*. 2014;25(2):415-22.
4. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang J, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661-8.
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, et al; ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838.
6. Nishio M, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Tanaka T, et al. Analysis of central nervous system efficacy in the J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;121:37-40.