

DETECCIÓN Y CATEGORIZACIÓN DE NUEVAS MUTACIONES EN ALK POR SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

AUTORES: D. ANGUITA 1, M. PAMIES 1, A. MUÑOZ 1, P. RODRÍGUEZ 1, D. SÁNCHEZ 1, M. VALERO 1, M. MARTÍNEZ 1, B. GRAU 1, M. GUIRADO 1. M. BORREGÓN 1.

1. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE, ALICANTE (ESPAÑA).

Objetivo: Identificar y caracterizar los pacientes con CPCNP con detección por NGS de nuevas mutaciones en *ALK*, así como su implicación biológica y de respuesta a terapia anti-diana.

Métodos: Se realiza en un estudio descriptivo y observacional en pacientes mayores de 18 años con nuevo diagnóstico de CPCNP avanzado a quienes se les ha realizado NGS entre 01 julio 2022 y 10 octubre 2023 detectando una mutación en *ALK* no habitual.

Conclusiones: Nuestra experiencia revela que la detección de esta mutación de *ALK* en el intrón 19 no tiene implicación terapéutica actualmente y su implicación biológica en el desarrollo tumoral está en estudio. Es importante publicar la existencia, detección y efecto confusor de este tipo de mutaciones con respecto a las fusiones, cada vez más frecuente debido a la progresiva extensión de la secuenciación masiva en el diagnóstico molecular. Actualmente estamos realizando un análisis más profundo para identificar su posible papel biológico y pronóstico en los pacientes con CPCNP.

Introducción: La secuenciación masiva ha tornado relevancia en la última década en el enfoque de la medicina personalizada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), con implicación en las decisiones terapéuticas. El uso cada vez más frecuente de la tecnología next generation sequencing (NGS) conlleva identificar mutaciones a nivel de intrones que pueden asemejarse a una mutación ya conocida y con implicación clínica, pero dudoso papel biológico conductor del proceso de carcinogénesis y de dudosa implicación terapéutica. En CPCNP se conoce la importancia de detectar mutaciones a nivel tumoral para identificar la posibilidad de emplear terapias anti-diana actualmente disponibles. Un ejemplo son las alteraciones en el gen *ALK* (quinasa del linfoma anaplásico), que puede detectarse a través de inmunohistoquímica (IHQ), hibridación fluorescente in situ (FISH) y en los últimos años NGS (1)(2).

Resultados El 98% de estos pacientes evaluados presentaban una misma mutación de *ALK*: *ALK.Int19.AT1*, que se trata de una mutación puntual, muy diferente a la biológicamente descrita a las terapias anti-diana actuales.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN:			
Edad media 66 años			
Total de pacientes:	Mutación ALKAT1:		
77 Diagnosticados CPCNP	48 pacientes (62%). <i>ALK.Int19.AT1</i> → (47 pacientes)	IHQ negativa traslocación EML4- ALK: 30 paciente → 65%	
Sexo	Masculino: 79% (61)	Femenino: 21% (16)	
Histología	Adenocarcinoma: 50,1% (39 pacientes)	Carcinoma epidermoide: 18,2% (14 pacientes)	Carcinoma indiferenciado: 31,7% (24 pacientes)

Referencias:

1- Conde, E., Suárez-Gauthier, A., Benito, A., Garrido, P., García-Campelo, R., Biscuola, M., Paz-Ares, L., Hardisson, D., De Castro, J., Camacho, M., Rodríguez-Abreu, D., Abdulkader, I., Ramírez, J., Reguart, N., Salido, M., Pijuán, L., Arriola, E., Sanz, J., Folgueras, V., . . . López-Ríos, F. (2014). Accurate identification of ALK positive lung carcinoma patients: novel FDA-Cleared automated fluorescence in situ hybridization scanning system and ultrasensitive immunohistochemistry. PLOS ONE, 9(9), e107200.

2- Wiesner, T., Lee, W., Obenauf, A. C., Ran, L., Murali, R., Zhang, Q. F., Wong, E. W., Hu, W., Scott, S. N., Shah, R., Landa, I., Button, J., Lailier, N., Sboner, A., Gao, D., Murphy, D. K., Cao, Z., Shukla, S., Hollmann, T. J., . . . Chi, P. (2015). Alternative transcription initiation leads to expression of a novel ALK isoform in cancer. Nature, 526(7573), 453-457.

Inicialmente, y antes de haber ampliado el estudio con IHQ, se empleó en 4 pacientes con esta mutación tratamiento con alectinib. No se objetivó respuesta tumoral en ningún paciente, lo que unido al gran aumento de incidencia de estas mutaciones en *ALK*, se dio la voz de alarma para realizar IHQ a todos los pacientes. Ante estos hallazgos, llegamos a la conclusión de que es una mutación puntual no sensible terapéuticamente al bloqueo con fármacos anti-diana actualmente disponible.