

Hiperprogressão tras la Adquisición de una Mutación de Resistencia a Alectinib en un Paciente con Adenocarcinoma de Pulmón: Informe de Caso

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5098ES>

Hiperprogressão após Aquisição de Mutação de Resistência ao Alectinibe em Paciente com Adenocarcinoma de Pulmão: Relato de Caso

Hyperprogression after Acquisition of Resistance Mutation to Alectinib in a Patient with Lung Adenocarcinoma: Case Report

Isadora Zampronio dos Santos¹; Bruno Rafael Ramos²

RESUMEN

Introducción: La mutación en el gen quinasa de linfoma anaplásico (ALK) ocurre, en aproximadamente, del 3% al 5% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, siendo más frecuente en pacientes jóvenes, no fumadores o fumadores ocasionales. Debido a su especificidad molecular, el tratamiento implica el uso de terapias dirigidas con inhibidores de ALK, como alectinib y lorlatinib, que han demostrado una eficacia significativa al bloquear la actividad anormal de la proteína. **Informe del caso:** Paciente joven, de sexo masculino, diagnosticado con adenocarcinoma pulmonar metastásico en la pleura, asociado con la reorganización genética del gen ALK, con una nueva mutación precoz. El estudio describe el tratamiento con terapias dirigidas y las complicaciones clínicas observadas a lo largo del curso de la enfermedad. Debido a complicaciones y limitaciones por intervenciones invasivas, el paciente evolucionó hacia el óbito un año y dos meses después de su diagnóstico. **Conclusión:** El estudio refuerza la importancia del diagnóstico temprano mediante exámenes específicos y destaca los desafíos del tratamiento, debatiendo sobre nuevas terapias y sus dificultades con el objetivo de aumentar la tasa de supervivencia en neoplasias avanzadas.

Palabras clave: Adenocarcinoma del Pulmón; Fusión de Oncogenes; Proteínas Oncogénicas; Secuenciación de Nucleótidos de Alto Rendimiento.

RESUMO

Introdução: A mutação no gene quinase de linfoma anaplásico (ALK) ocorre em cerca de 3% a 5% dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão, sendo mais frequente em pacientes mais jovens, não fumantes ou fumantes leves. Em razão da sua especificidade molecular, o tratamento envolve o uso de terapias-alvo com inibidores de ALK, como alectinibe e lorlatinibe, que demonstram eficácia significativa ao bloquear a atividade anormal da proteína. **Relato do caso:** Paciente jovem, do sexo masculino, diagnosticado com adenocarcinoma pulmonar metastático para pleura, associado ao rearranjo genético do gene ALK, com nova mutação precoce. O estudo descreve o tratamento com terapias-alvo e as intercorrências clínicas observadas ao longo do curso da doença. Por causa de complicações e limitações por intervenções invasivas, o paciente evoluiu para o óbito após um ano e dois meses de seu diagnóstico. **Conclusão:** O estudo reforça a importância do diagnóstico precoce com exames específicos e os desafios do tratamento, debatendo sobre terapias novas e seus desafios, a fim de aumentar a taxa de sobrevida em neoplasias avançadas.

Palavras-chave: Adenocarcinoma de Pulmão; Fusão Oncogénica; Proteínas Oncogénicas; Sequenciamento de Nucleotídeos em Larga Escala.

ABSTRACT

Introduction: The mutation in the gene anaplastic lymphoma kinase (ALK) occurs in approximately 3% to 5% of patients with lung adenocarcinoma, being more frequent in younger patients, non-smokers, or light smokers. Due to its molecular specificity, treatment involves the use of targeted therapies with ALK inhibitors, such as alectinib and lorlatinib, which have shown significant efficacy in blocking the abnormal activity of the protein. **Case report:** Young male patient diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma to the pleura, associated with a genetic rearrangement of the ALK gene, featuring a new early mutation. The study describes the treatment with targeted therapies and clinical complications throughout the course of the disease. Due to complications and limitations for invasive interventions, the patient died one year and two months after his diagnosis.

Conclusion: The study reinforces the importance of early diagnosis with specific tests and highlights the challenges of treatment, discussing new therapies and their obstacles to improve survival rates in advanced tumors.

Key words: Adenocarcinoma of Lung; Oncogene Fusion; Oncogene Proteins; High-Throughput Nucleotide Sequencing.

^{1,2}Hospital Santo Antônio. Blumenau (SC), Brasil.

¹E-mail: isadora_zampronio@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0003-2057-7472>

²E-mail: brunoramosoncologia@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0001-3541-2836>

Dirección para correspondencia: Isadora Zampronio dos Santos. Rua Max Hering, 475 – Victor Konder. Blumenau (SC), Brasil. CEP 89012-510. E-mail: isadora_zampronio@hotmail.com



INTRODUCCIÓN

De acuerdo con las estimaciones del Instituto Nacional del Cáncer (INCA)¹, el cáncer de pulmón es el tercer tipo más común entre los hombres en el Brasil, con 18 020 nuevos casos, y el cuarto entre las mujeres, con 14 540 nuevos casos en cada año del trienio 2023-2025. A nivel global, ocupa la primera posición en incidencia entre los hombres y la tercera entre las mujeres.

El adenocarcinoma, perteneciente al grupo del carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), corresponde al subtipo histológico más común, representando más del 50% de todos los tipos de cáncer de pulmón². A diferencia del subtipo de pequeñas células, el adenocarcinoma es prevalente en no fumadores³. Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas como tos persistente, disnea, fatiga, hemoptisis y susceptibilidad a infecciones⁴.

El gen *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), ubicado en el cromosoma dos, codifica el receptor de tirosina quinasa transmembrana que presenta la proteína ALK. Sus mutaciones y translocaciones resultaron en la producción de una proteína ALK oncogénica, que activa vías de señalización responsable por el control celular³. El tratamiento se basa en terapia dirigida con inhibidores de tirosina quinasa anti-ALK y eventualmente con el uso de quimioterapia. Otras opciones incluyen la combinación con radioterapia⁵.

Frente a lo expuesto, el objetivo de este informe es abordar la importancia de exámenes específicos y los desafíos del tratamiento con terapia dirigida, contribuyendo para el manejo de neoplasias avanzadas. Este informe de caso fue elaborado a partir de la observación clínica de un paciente que estuvo internado en el sector de oncología de la Fundación Hospitalaria de Blumenau/Hospital Santo Antônio, en el año 2024 y que terminó falleciendo.

El estudio es de naturaleza observacional descriptiva, cualitativa y sigue los principios éticos establecidos para informes de casos, con la debida obtención del consentimiento informado del representante legal del paciente. Después de ser aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa (CEP), el familiar del paciente fue contactado por teléfono para la aplicación del Término de Consentimiento Libre e Informado (TCLE) y Declaración de Conocimiento y Concordancia del Fiel Guardián, comenzando entonces el análisis de la historia clínica en el sistema Tasy de la Fundación Hospitalaria de Blumenau y recolectando informaciones relevantes.

Los datos fueron compilados y se realizó la revisión bibliográfica de artículos encontrados en las plataformas SciELO, PubMed, Scopus, Google Académico y LILACS.

Los criterios de inclusión adoptados comprendieron la población estudiada, la intervención aplicada en relación con el caso clínico, la disponibilidad del texto completo, la indexación de la revista y el período reciente de publicación. Como criterios de exclusión, se consideraron la desactualización del estudio y la no adecuación de la población analizada.

El presente artículo fue aprobado por el CEP, con el número de parecer 7244620 (CAAE: 83720224.0.0000.5359), de acuerdo con la Resolución n.º 466/2012⁶ del Consejo Nacional de Salud.

INFORME DE CASO

Paciente masculino, L. M., caucásico, 42 años, escala de desempeño del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG 1), sin comorbilidades previas y con antecedentes negativos para tabaquismo, busca atención médica en el servicio público debido a disnea y tos progresiva en junio de 2023.

La angiografía por tomografía de tórax del 24/7/23 presentaba nódulo en lóbulo medio derecho de 25 x 28 mm, múltiples nódulos dispersos, linfadenomegalia mediastinal, derrame pleural moderado a la derecha y tromboembolismo pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo (tratamiento iniciado con rivaroxabán para el tromboembolismo). El antígeno carcinoembrionario (CEA) estaba elevado, con valor de 6,67 ng/mL (valor de referencia < 5,0), y la biopsia pleural confirmó adenocarcinoma pulmonar con estadificación clínica IV.

El paciente, a través de una plataforma de acceso gratuito a exámenes genéticos, realizó el examen FoundationOne CDx, identificando mutación patogénica ALK – EML 4-ALK *fusion* (variant 3a/b), además de mutaciones puntuales en CTNNB1, pérdida de MTAP, pérdida en CDKN2A/B y mutación puntual TP53 R306* con frecuencia de alelos variantes del 15,1%. La prueba sugirió posible respuesta a los medicamentos alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib y entrectinib.

El día 1/9/23 comenzó la terapia de primera línea con alectinib 600 mg dos veces al día, adquiriendo inicialmente la medicación por sus propios medios y después mediante un proceso judicial, dado que tal medicación no la costea el servicio de salud público brasileño, sin presentar algún efecto colateral. Hubo una reducción del 29% del CEA, regresando al rango de normalidad con resultado de 4,73 el 6/12/23 y, en nueva tomografía del 5/1/2024, hubo gran respuesta parcial, evidenciando pequeño derrame pleural a la derecha y reducción del 89% en el mayor diámetro de los nódulos pulmonares, ahora con máximo 3 mm (Figura 1).

Entre febrero y marzo de 2024, debido a la interrupción en el suministro del medicamento, el paciente permaneció 30 días sin tratamiento y evolucionó con disnea

importante, necesitando internación hospitalaria y oxigenoterapia. Hubo una elevación del 250% del CEA, a 16,6 el 27/3/24 y una nueva tomografía de tórax del 21/4/24 evidenció importante aumento del volumen tumoral, con velado de todo el hemitórax derecho por masa de aspecto heterogéneo, con realce al medio de contraste y áreas hipodensas/licuadas alrededor, además de surgimiento de linfadenomegalias axilares a la derecha (Figura 2).

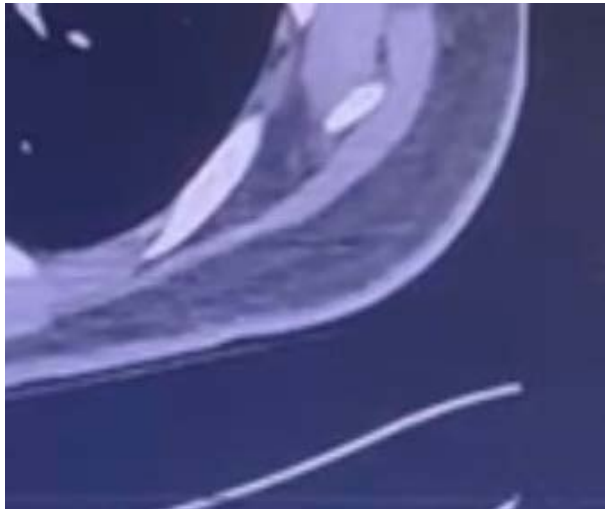


Figura 1. Tomografía de tórax con contraste (5/1/2024) evidenciando pequeño derrame pleural a la derecha y reducción del 89% en el mayor diámetro de los nódulos pulmonares, con máximo 3 mm

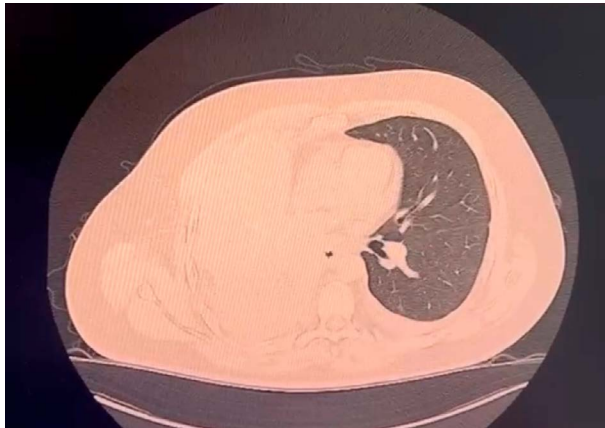


Figura 2. Tomografía de tórax con contraste (21/4/24) evidenciando importante aumento del volumen tumoral, con velado de todo el hemitórax derecho por masa de aspecto heterogéneo, con realce al medio de contraste y áreas hipodensas/licuadas alrededor, además de surgimiento de linfadenomegalias axilares a la derecha

Se hicieron biopsias a las adenomegalias buscando excluir la hipótesis de enfermedad linfoproliferativa, dada la rapidez del crecimiento tumoral y confirmando adenocarcinoma. Después de una discusión del caso en reunión multidisciplinaria, se deliberó el inicio de un

ciclo de quimioterapia con esquema triple (carboplatino + docetaxel + pemetrexed), considerando hiperprogresión y crisis visceral, y se envió el tejido para un nuevo panel genético amplio. Se observó mejora clínica parcial, lo que posibilitó el alta hospitalaria.

En mayo, fue internado nuevamente para el segundo ciclo de quimioterapia, pero presentó edema generalizado y empeoramiento de la disnea, posiblemente como toxicidad del esquema quimioterápico anterior. El día 28/5/24, evoluciona con insuficiencia ventilatoria importante, asociada a la infección en aspirado traqueal por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, necesitando intubación orotraqueal y transferencia a cama UCI.

El resultado de la nueva prueba somática evidenció adquisición de mutación de resistencia en el gen ALK, ahora con mutación puntual G1202R, además de la adquisición de seis mutaciones nuevas oncogénicas en un cortísimo período (CCND1, EMSY, FGF19, FGF3, FGF4, KMT2A), otorgándole probabilidades de resistencia al alectinib y sensibilidad solamente al lorlatinib. El paciente adquirió ellorlatinib y un nuevo tratamiento se inició dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI) el 2/6/24 por vía de sonda nasointestinal, siguiendo los trabajos semejantes e intentando una interacción medicamentosa con fluconazol.

Durante la permanencia en UCI, tuvo necesidad de drenaje de tórax (debido al neumotórax después del acceso venoso central), traqueostomía, antibióticos de amplio espectro y fungicida por candidemia. El paciente muestra los primeros resultados de disminución de volumen de enfermedad después de ocho días de tratamiento, en tomografía de tórax del 11/6/24, cuyo informe señala reducción del derrame pleural a la izquierda y discreta reducción de las áreas de consolidación del pulmón derecho, además del destete de ventilación mecánica, después de 28 días, permitiendo alta de UCI el 4/7/24.

Tras dos días en sala de enfermería, hubo una nueva peoría ventilatoria, recolectándose panel PCR del aspirado traqueal que evidenció el mantenimiento de la infección multirresistente por *Pseudomonas aeruginosa*, presentando también el mecanismo de superresistencia, lo cual demandaría el uso de antibióticos significativamente más onerosos, que no fueron utilizados, además de la presencia de virus parainfluenza, asociados al cultivo del aspirado traqueal con *Serratia* ESBL (betalactamasas de espectro extendido) y urocultivo con *Escherichia coli* ESBL, siendo retornada antibioticoterapia, acoplada nuevamente en ventilación mecánica y finalizados los 60 días de tratamiento con lorlatinib.

El paciente presentó también un posible cuadro depresivo, efecto colateral descrito en el 22,7% de los pacientes en uso de lorlatinib (según el prospecto

del medicamento⁷). Después de una discusión multidisciplinaria, se optó por suspender el tratamiento oncológico buscando enfocarse en medidas de alivio para el paciente, con evolución hacia el deceso el 4/8/24, 11 meses después del inicio del tratamiento y aproximadamente a tres meses de la hospitalización.

DISCUSIÓN

En principio, es importante destacar que el paciente procedía del sistema de salud pública, lo que, aunque no excluya la posibilidad de acceso a las terapias dirigidas, presenta desafíos en el manejo de casos complejos, como el informado, resultando en potenciales retrasos en el tratamiento y favoreciendo la progresión de la enfermedad. Así, el diagnóstico constituye la base fundamental del tratamiento oncológico. Inicialmente, solo se diagnosticaba los tumores por inmunohistoquímica para ALK, lo que volvía al resultado limitado de informaciones, de la misma forma que el uso del FISH se aplicaba solo para un gen, omitiendo importantes datos para el tratamiento del paciente.

Conforme a lo anteriormente citado, la prueba FoundationOne CDx se encuadra en un examen de secuenciación de nueva generación (NGS), el cual detecta con precisión los principales tipos de alteraciones genómicas, además de biomarcadores complejos, como inestabilidad de microsatélites, carga mutacional y fracción tumoral⁸. En el caso del paciente, su variante 3a/b indicaba de arranque una respuesta clínica desfavorable⁹, aunque los tumores ALK tengan la tendencia hacia un mejor pronóstico con las nuevas líneas de tratamiento¹⁰.

De la misma manera la mutación del TP53 favorece la pérdida del mecanismo de chequeo del ADN, favoreciendo el desarrollo de nuevas mutaciones¹¹, como se vio en el paciente. En relación con la epidemiología, el 44,5% de los pacientes con adenocarcinoma son de sexo masculino, con una tasa de supervivencia promedio del 20% a cinco años y su progresión está marcada por heterogeneidad celular⁴. Con relación al tratamiento, los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) se consideran tratamientos de primera línea y actualmente más de 15 fármacos son aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para siete *drivers* oncogénicos en CPNPC¹².

El estudio CROWN realizó un seguimiento de cinco años comparando los medicamentos lorlatinib y crizotinib, demostrando la superioridad del lorlatinib en términos de eficacia para pacientes con CPNPC avanzado y ALK-positivo. Los resultados evidenciaron beneficios significativos en la supervivencia libre de progresión, configurando el acompañamiento más largo ya informado en terapia molecular para tumores sólidos metastásicos¹⁰.

En contrapartida, un riesgo de los inhibidores de ALK es la resistencia al medicamento, debido al hecho de que las células cancerígenas acumulen nuevas mutaciones, lo que convierte a la terapéutica en extremadamente compleja. Las explicaciones para esta resistencia temprana, citadas en algunos trabajos en hasta tres meses, pueden atribuirse a la alta carga de mutación tumoral y a la evolución heterogénea del tumor, teniendo también como terapia combinada con inhibidores de ALK una estrategia potente¹³. Es importante destacar que la interrupción del tratamiento inicial por un período de 30 días también debe ser considerada como un factor relevante para la ocurrencia de mutación y resistencia temprana.

CONCLUSIÓN

Aunque el desenlace no haya sido favorable, hubo un buen control sintomático con el uso de alectinib hasta la primera pausa en el tratamiento. Posteriormente, con el soporte de estrategias complementarias, fue posible lograr el destete de la ventilación mecánica, en uso de lorlatinib. Sin embargo, hubo influencias desfavorables en el cuadro clínico, como presencia de infección no controlada y administración de medicamentos por sonda nasointestinal, que también contribuyen para un desenlace desfavorable.

Frente a lo expuesto, el NGS ha proporcionado informaciones cada vez más relevantes para la estratificación pronóstica de neoplasias avanzadas, además de permitir la predicción de las tasas de respuesta y el tiempo de control de la enfermedad.

De esta forma, en el contexto del adenocarcinoma de pulmón, se vuelve cada vez más imprescindible la solicitud del NGS en todos los casos metastásicos, con la lectura de los resultados de forma amplia y detallada. Se destaca, también, la importancia de realizar la reevaluación periódica del perfil mutacional de los pacientes en tratamiento con terapias dirigidas.

APORTES

Ambos autores contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Câncer de pulmão, 2022 [acesso 2024 jul 18]. Disponível em: <http://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pulmao>
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011;6(2):244-85. doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>
3. Rani B, Khan A, Hussain M, et al. ALK gene rearrangement in lung adenocarcinoma. *Pak Armed Forces Med J*. 2023;73(Supl-1):S111-4. doi: <https://doi.org/10.51253/pafmj.v73iSUPPL-1.5302>
4. Silva MVP, Santos LR, Oliveira JF, et al. Adenocarcinoma pulmonar: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos. *Rev Contemp*. 2024;4(5):e4464. doi: <https://doi.org/10.56083/RCV4N5-189>
5. Garcia F, Martinez L, Ruiz A, et al. Lung adenocarcinoma: clinical characteristics, molecular study, diagnosis and treatment. *Eur Respir Soc*. 2021;58(sup65):PA2184. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA2184>
6. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*. 2013 jun 13; Seção I:59.
7. Lorbrina® (lorlatinibe) [bula na Internet]. [sem local]: Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc; 2018. Bula de remédio [acesso 2025 fev 16]. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2b34d62d-e02a-4af3-bc0d-1571dd4ee76d>
8. Woodhouse R, Li M, Hughes J, et al. Clinical and analytical validation of FoundationOne Liquid CDx, a novel 324-Gene cfDNA-based comprehensive genomic profiling assay for cancers of solid tumor origin. *PloS one*. 2020;15(9):e0237802. doi: <https://doi.org/10.1080/13696998.2024.2413289>
9. Li M, Hou X, Chen J, et al. ALK fusion variant 3a/b, concomitant mutations, and high PD-L1 expression were associated with unfavorable clinical response to second-generation ALK TKIs in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer (GASTO 1061). *Lung Cancer*. 2022;165:54-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.01.006>
10. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol*. 2024;42(29):3400-27. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>
11. Martins AP, Casali AK, Martins AAS. Mutações no gene TP53 e suas implicações em processos de tumorigênese. *Braz J Implantol Health Sci*. 2023;5(5):6304-21. doi: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p6304-6321>
12. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, et al. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217>
13. Makimoto G, Ohashi K, Tomida S, et al. Rapid acquisition of alectinib resistance in ALK-positive lung cancer with high tumor mutation burden. *J Thorac Oncol*. 2019;14(11):2009-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.07.017>

Recebido em 19/2/2025

Aprovado em 19/3/2025

