



Papilomatosis respiratoria recurrente y cáncer escamocelular de pulmón con positividad para ALK: una asociación muy poco frecuente

» Diego Felipe Ballen Lozano¹

» Ricardo Elías Brugés Maya¹

¹ Instituto Nacional de Cancerología

Objetivos: describir la asociación entre papilomatosis respiratoria recurrente y el desarrollo de cáncer escamocelular de pulmón. Exponer la frecuencia de reordenamientos de ALK en pacientes con cáncer escamocelular de pulmón, su diagnóstico y respuesta al tratamiento.

Presentación del caso: se presenta el caso de un paciente masculino de 25 años con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente diagnosticada desde los 7 años, con compromiso por papilomas a nivel laríngeo y traqueobronquial que han requerido múltiples resecciones endoscópicas por fibrobroncoscopia para manejo sintomático. No tiene antecedentes de tabaquismo ni otros relevantes. Desde los 18 años se encuentra en seguimiento por Neumología y Oncología Clínica, manejado con resecciones endoscópicas y posterior manejo adyuvante con interferón alfa por dos años. Por compromiso infeccioso pulmonar fue llevado a lobectomía inferior derecha que confirmó progresión de la enfermedad con compromiso parenquimatoso pulmonar por papiloma. Se presentó en junta multidisciplinaria ante la refractariedad y recurrencia de la enfermedad; se decidió dar tratamiento con bevacizumab con el cual se logró estabilidad de la enfermedad permitiendo disminuir la frecuencia de las resecciones endoscópicas. Tras un año de tratamiento presentó progresión de las lesiones y aparición de masa infiltrativa a nivel paravertebral torácico sospechosa de malignidad, con biopsia percutánea que confirma carcinoma escamocelular de pulmón. Los estudios de extensión revelaron enfermedad metastásica ósea de comportamiento principalmente lítico en cuerpos vertebrales de columna torácica y arcos costales derechos y compromiso ganglionar retroperitoneal. Se realizaron estudios moleculares con medición de PD-L1 mediante SP263 del 10%, EGFR no mutado y detección de reordenamientos genéticos que involucran ALK mediante el anticuerpo D5F3 positivo. La resonancia magnética cerebral descartó enfermedad metastásica a nivel de sistema nervioso central. Se realizó diagnóstico de carcinoma escamocelular de pulmón

Autor para correspondencia: Diego Felipe Ballen Lozano, Instituto Nacional de Cancerología.

Correo electrónico: diegoballenmd@gmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

metastásico a hueso, retroperitoneo y tejidos paravertebrales con reordenamiento de ALK. Recibe radioterapia a las lesiones de columna ante el riesgo de compresión medular y posterior a ello inicia tratamiento dirigido con alectinib 300 mg cada 12 horas. Recibe cuatro ciclos de tratamiento sin toxicidad limitante de dosis, con adecuada adherencia a la terapia. La revaloración con imágenes después de cuatro ciclos de tratamiento muestra progresión de la enfermedad a nivel pulmonar y retroperitoneal. Se decide suspender el manejo con alectinib e iniciar quimioterapia citotóxica con carboplatino y paclitaxel, tratamiento con el que se encuentra el paciente en la actualidad con último seguimiento hasta el 16/01/2021.

Discusión: la papilomatosis respiratoria recurrente es una entidad poco frecuente asociada con el desarrollo de lesiones tumorales benignas que obstruyen la vía aérea, causadas por la infección crónica por virus de papiloma humano tipo 6 y 11. Estas lesiones generalmente comprometen la laringe, pero hasta en un 5 % de los casos puede presentarse compromiso distal de la tráquea y del parénquima pulmonar. La transformación maligna de estos papilomas ha sido descrita desde 1978 por DiMarco y colaboradores, y se ha asociado principalmente a infección por VPH 11, pero su incidencia es realmente baja siendo aproximadamente del 1 % en niños y hasta un 7 % en adultos, pero mayor en individuos con afección pulmonar hasta un 16 %.

El tratamiento de esta condición se basa en lograr la resección de las lesiones mediante técnicas mínimamente invasivas de desbridamiento o aplicación láser. Dada la alta morbilidad que generan estos procedimientos, el bevacizumab se ha empleado en casos severos de la enfermedad para disminuir el número de intervenciones necesarias. Evers y colaboradores publicaron en 2020 la serie de casos de pacientes con seguimiento más prolongado tratados con bevacizumab hasta la fecha. Los cinco casos presentados tuvieron beneficio de la administración de este medicamento logrando disminuir la frecuencia de intervenciones para resección de las lesiones. Es importante resaltar que 2 de 4 pacientes en esta serie presentaron transformación maligna, sin embargo, contaban con otros factores de riesgo asociados para cáncer escamocelular y presentaban un tiempo de evolución con la enfermedad que se asocia a la aparición de estas manifestaciones (mediana de tiempo desde el diagnóstico a la malignidad de nueve años). La dosis recomendada por este grupo de expertos es de 10 mg/kg cada tres semanas hasta lograr respuesta máxima y así extender el intervalo de aplicación cada seis semanas.

A pesar de tener un seguimiento clínico estrecho, nuestro paciente presentó cáncer escamocelular en estadio metastásico al momento del diagnóstico. En este escenario existe controversia sobre la indicación de solicitar pruebas moleculares para seleccionar potenciales candidatos a tratamientos con inhibidores de tirosina quinasa (ITK). La actualización de las Guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) sugieren realizar estas pruebas cuando las características clínicas insinúen una alta posibilidad de encontrar una mutación conductora, especialmente en pacientes menores de 50 años, no fumadores o fumadores livianos. A diferencia de los adenocarcinomas en los que la frecuencia de rearrreglos de ALK es cercana al 5%, los carcinomas escamocelulares tienen una frecuencia menor reportada entre un 0.2 a 2 %. Los métodos de detección de esta alteración incluyen la inmunohistoquímica (IHQ) o prueba Ventana D5F3, hibridación fluorescente in situ (FISH) y los métodos de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), los cuales han mostrado una buena correlación en pacientes con adenocarcinoma. La IHQ tiene la ventaja de ser más económica, rápida y se ha asociado con una buena capacidad de seleccionar pacientes que tendrán respuesta al tratamiento con ITK, lo que ha facilitado su adopción en diferentes laboratorios de patología.

Estudios en población china han mostrado que la frecuencia real de reordenamientos de ALK en pacientes con cáncer escamocelular de pulmón es aún más baja. Un estudio en tres centros con 2.406 casos empleó los tres métodos moleculares para determinar la frecuencia de estas alteraciones encontrando que solo un 0.17 % de los pacientes presentaban IHQ positiva y prueba de FISH positiva que confirmara dicho reordenamiento, con una tasa de concordancia entre las pruebas de solo 14%. A diferencia de los pacientes con adenocarcinoma, solo el sexo femenino se asoció realmente con una mayor probabilidad de encontrar esta alteración. De esta forma, la expresión proteica de ALK puede no solo ser un reflejo de un reordenamiento sino de mutaciones y ganancia en número de copias producto de inestabilidad cromosómica que puede favorecer un fenotipo de enfermedad con mayor probabilidad de enfermedad metastásica, sin predecir respuesta al tratamiento dirigido con ITK.

Las respuestas al tratamiento dirigido para ALK han sido heterogéneas. Se han reportado casos de respuestas exitosas al tratamiento con alectinib confirmando el resultado positivo por IHQ con FISH. Otros estudios retrospectivos han mostrado la rápida aparición de resistencia por mutaciones directas del sitio blanco o por mecanismos fuera del blanco como los relacionados con la activación de otras vías de señalización mediante receptores como EGFR, que están ampliamente expresados en pacientes con histología escamosa y que en general llevan a una menor tasa y duración de la respuesta frente a lo observado en adenocarcinomas.

Conclusiones: el compromiso pulmonar en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente es muy poco frecuente y siempre se debe tener presente la probabilidad de malignidad ante la aparición de nuevas lesiones pulmonares. El cáncer escamocelular de pulmón tiene una frecuencia baja de reordenamientos de ALK. La inmunohistoquímica para ALK con D5F3, a diferencia de los adenocarcinomas, no predice buena respuesta a la terapia dirigida y requiere otros métodos moleculares confirmatorios. La terapia dirigida para ALK en estos pacientes tiene una efectividad menor a la reportada en pacientes con adenocarcinoma pulmonar.

Palabras Clave

Papilomatosis respiratoria recurrente; cáncer escamocelular de pulmón; reordenamientos de ALK; alectinib.