

Reordenamiento de

ALK

(Anaplastic Lymphoma Kinase)



Localización

Cromosoma 2¹



Incidencia

3 - 6% CPCNP¹

Más frecuente en **mujeres**, especialmente de **ascendencia asiática** y en **adenocarcinomas** con **células en anillo de sello²** o **cuerpos de psammoma³**



¿En qué perfil de paciente se ha de realizar el estudio?

CPCNP no escamoso en estadio avanzado (**IIIB-IV⁴**)

Carcinomas escamosos en <50 años, no fumadores o poco fumadores⁴ en estadio avanzado (**IIIB-IV**)



¿Qué muestra se requiere?

Biopsia o citología⁴

El patólogo **examinará** todo el material disponible y elegirá aquel que tenga **mayor % de celularidad tumoral** y que esté mejor preservado

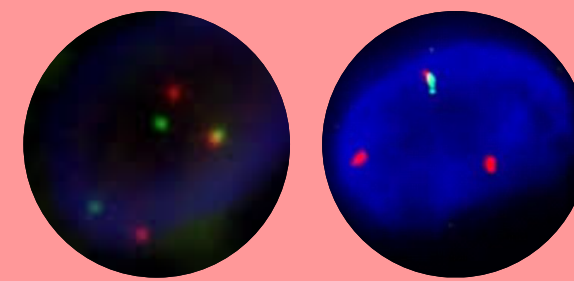


Métodos de detección

FISH

Con las sondas de **break apart** veremos la separación espacial entre los extremos **3' y 5' del gen ALK** en caso de reordenamiento (señales de split) o bien señales aisladas 3'(rojas)

Valorar un mínimo de 50/100 células tumorales FISH+ : >15 % de células tumorales⁵

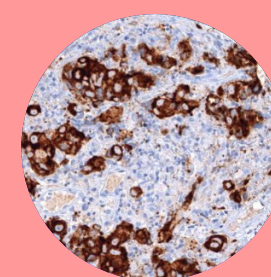


ⓘ En caso de patrones inusuales, se recomienda confirmar mediante IHQ/NGS

IHQ

Clones aprobados: D5F3 y 5A4
Mínimo 50 células tumorales
Utilizar tejido parafinado

Si positividad IHQ clara (tinción citoplasmática granular fuerte): no se requiere confirmación por otra técnica⁵



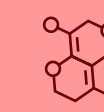
ⓘ En caso de IHQ no concluyente se recomienda confirmar mediante FISH/NGS

RNA NGS

Método con una elevada especificidad

En caso de la **identificación** de una variante específica por **NGS** no es necesaria su confirmación mediante una técnica ortogonal⁶

ⓘ En caso de una identificación desequilibrada (5'/3') se recomienda confirmación mediante FISH/RT-PCR o IHQ



Características moleculares

90% de los pacientes son **EML4-ALK¹**



Mutaciones concomitantes

Las comutaciones con **TP53⁷** confieren **mayor agresividad** y se asocian a **enfermedad metastásica**

Las comutaciones con **KRAS⁸** causan **resistencia a los ALKi**



Mutaciones secundarias a tratamiento con TKI⁷

(confieren resistencia)

- ALK L1196M
- ALK G1202R
- ALK G1269A



- WHO 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2021
- Popat S, Gonzalez D, Min T, et al. ALK translocation is associated with ALK immunoreactivity and extensive signet-ring morphology in primary lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2012;75:300-305
- Cancer Cytopathol. 2015 Mar;123(3):162-70. doi: 10.1002/cncy.21507
- Garrido P et al. Clin Transl Oncol. 2020 Jul;22(7):989-1003
- Tsao MS, IASLC ATLAS OF ALK AND ROS1 TESTING IN LUNG CANCER
- Du X, et al. Thoracic Cancer 9 (2018) 423-430
- Smolle E, et al. Cancers (Basel) 2021
- Paillet et al Clin Cancer Res (2019) 25 (22): 6671-6682