

Adenocarcinoma primario de pulmón con células en anillo de sello y reordenamiento de ALK. Reporte de dos casos

Primary adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells and ALK rearrangement. Two case reports

Juan José Chaves¹, Carlos Carvajal², Rafael Parra-Medina³

Resumen

El adenocarcinoma primario de pulmón con células en anillo de sello representa una variante rara y muy agresiva de cáncer de pulmón. El carcinoma de células en anillo de sello es un tipo particular de adenocarcinoma secretor de mucina, que se deposita intracitoplasmáticamente y desplaza el núcleo hacia la periferia de la célula. El origen pulmonar de este subtipo tumoral es raro y el hallazgo de reordenamiento de ALK es una asociación común. Presentamos dos casos de adenocarcinomas mucinosos primarios de pulmón con células en anillo de sello y reordenamiento de ALK. Todos los pacientes con cáncer de pulmón deben contar con estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y de biología molecular con los que se puedan obtener las principales características del tumor, que permitan ofrecer la mejor opción terapéutica para el paciente.

Palabras clave: adenocarcinoma pulmonar, carcinoma de células en anillo de sello, reordenamiento ALK, reporte de caso, Colombia.

Abstract

Primary adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells represents a rare and highly aggressive variant of lung cancer. Signet-ring cell carcinoma is a particular type of mucin-secreting adenocarcinoma, which is deposited intracytoplasmatically and displaces the nucleus towards the periphery of the cell. The pulmonary origin of this tumor subtype is rare, and the finding of ALK rearrangement is a common association. We present two cases of primary mucinous adenocarcinomas of the lung with signet-ring cells and ALK rearrangement. All patients with lung cancer must have histopathological, immunohistochemical, and molecular biology studies with which the main features of the tumor can be obtained, which allow the clinician to offer the best possible treatment for the patient.

¹ Médico. Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia. (Orcid 0000-0002-2905-3849)

² Especialista en Cirugía de Tórax. Departamento de Cirugía Torácica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. (Orcid 0000-0001-5915-0052)

³ Doctorado en Ciencias Biomédicas. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, Colombia. (Orcid 0000-0002-8428-5837)

Autor de correspondencia:

Rafael Parra-Medina
Correo electrónico:
rafa.parram@gmail.com

Keywords: Adenocarcinoma of lung, signet ring cell carcinoma, ALK rearrangement, case report, Colombia.

Introducción

La presencia de células malignas en anillo de sello se observa con mayor frecuencia en los adenocarcinomas, particularmente en los del tracto gastrointestinal y de mama (1,2). En un estudio con 24.171 pacientes con carcinoma de células en anillo de sello (CCAS), se encontró que solo el 3.1 % de los casos tiene un origen pulmonar primario, lo que restringe el estudio del CCAS de pulmón a informes y series de casos (3). El CCAS de pulmón es un subtipo particular de adenocarcinoma secretor de mucina, en el que clásicamente se observa una vacuola intracitoplasmática que desplaza el núcleo hacia la periferia de la célula (4). El CCAS en el pulmón puede presentarse en subtipos mucinosos y no mucinosos (lipídico, papilar, micropapilar, acinar, sólido) de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas (5,6). La presencia de la célula en anillo de sello puede ser una fuente de confusión con respecto a la morfología del macrófago (7).

El reordenamiento del gen ALK (quinasa de linfoma anaplásico) es una mutación impulsora del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) e identificado en el 5-6 % del CPCNP (8); en la serie de Boland y cols. (2) está presente en el 26 % de los pacientes con CCAS pulmonar. En algunos estudios se ha demostrado que las células en anillo de sello es la característica más común en los adenocarcinomas ALK positivos, siendo una pista diagnóstica inicial para ayudar a los patólogos a sospechar la mutación ALK (9).

El propósito de este artículo es presentar dos casos de pacientes identificados durante el año 2021 con adenocarcinoma pulmonar primario con células en anillo de sello y reordenamiento ALK, un subtipo tumoral raro, en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia.

Presentación de casos

Caso 1

Mujer de 70 años con antecedentes de liposarcoma retroperitoneal diagnosticado hace diez años y

carcinoma papilar de tiroides diagnosticado en el año 2020. La paciente estaba en seguimiento clínico por sus enfermedades oncológicas. Una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET/TC con 18F-FDG) mostró un nódulo pulmonar sólido de 14 mm en el lóbulo inferior derecho con leve captación de FDG y adenopatías hiliares hipermetabólicas (Figura 1). Con estos hallazgos se sospechó un tumor metastásico o una neoplasia pulmonar primaria.

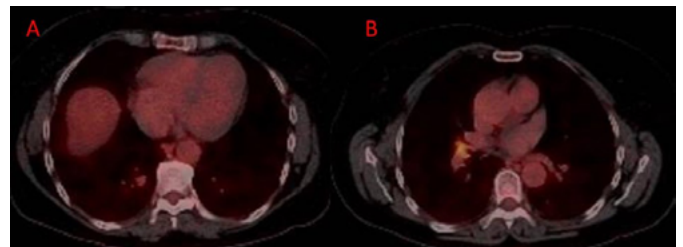


Figura 1. Caso 1. Una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET/TC con 18F-FDG) muestra un nódulo pulmonar sólido localizado en el lóbulo inferior derecho con leve captación de FDG (SUVmax:2,4) (A) y ganglio hilar homolateral hipermetabólico (SUVmax:5,3) (B).

Se realizó una biopsia percutánea del nódulo pulmonar. En el estudio histopatológico (Figura 2) se reconoce un adenocarcinoma de patrón mucinoso con células en anillo de sello; los marcadores de inmunohistoquímica evidenciaron positividad de las células tumorales para citoqueratina 7 y TTF-1 y fueron negativas con los marcadores citoqueratina 20 y CDX-2. Mediante estudios de biología molecular para terapia dirigida, se observó positividad para el reordenamiento de ALK (clon D5F3). Los estudios para mutaciones en los genes PDL-1 (ligando 1 de muerte programada) y EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) fueron negativos. Con base en los hallazgos de los estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares, el diagnóstico definitivo fue de adenocarcinoma pulmonar primario de patrón mucinoso con células en anillo de sello y reordenamiento de ALK, y se descartó compromiso metastásico de otras lesiones tumorales. Se realizó estadificación en mediastino con aspiración

transbronquial con aguja guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA) y mediastinoscopia, sin encontrar compromiso tumoral. La paciente se sometió a una lobectomía inferior derecha robótica

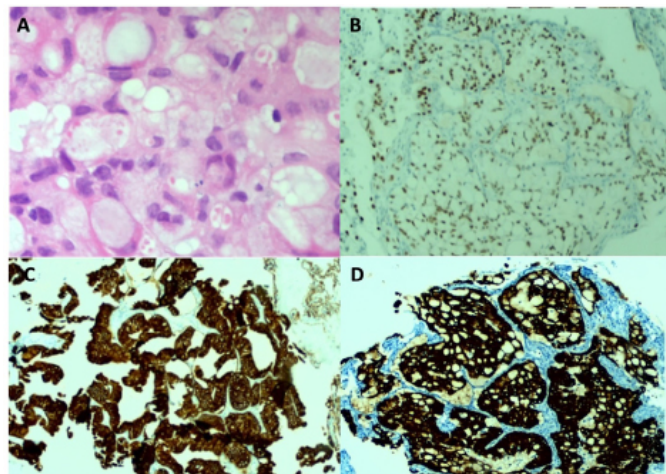


Figura 2. Caso 1. Análisis histológico (H&E) de biopsias pulmonares. Adenocarcinoma de pulmón de patrón mucinoso con células en anillo de sello (A). Estudios inmunohistoquímicos. Tinción nuclear positiva para TTF-1 (B). Las células tumorales muestran una tinción fuerte y difusa para citoqueratina 7 (C). Inmunotinción positiva para quinasa de linfoma anaplásico (ALK) (D).

Caso 2

Hombre de 51 años con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular isquémica asociada a embolia paradójica secundaria a foramen oval persistente y episodio de trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo. El paciente trabaja en una fábrica de aceite sin medidas de protección desde hace 15 años. Ingresó a urgencias por hemoptisis asociada a dificultad respiratoria durante el segundo semestre del 2021, refirió disfonía y pérdida de 7 kg en los últimos seis meses. Se realizó fibrobroncoscopia, observándose estenosis del bronquio principal derecho y obliteración del bronquio intermedio. Se tomó una biopsia del bronquio intermedio y se utilizó coagulación con plasma de argón para controlar el sangrado. En ese momento se sospechó hemoptisis de origen tumoral.

con una disección sistémica específica del lóbulo. El estadio patológico fue IA2 (pT1bN0M0) y la paciente no recibió terapia adyuvante. Después de tres meses de seguimiento, no se documentó ninguna recaída.

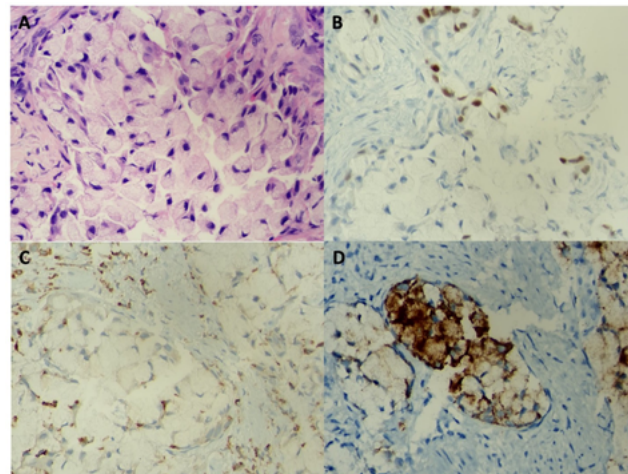


Figura 3. Caso 2. Análisis histológico (H&E) de biopsias pulmonares. Células en anillo de sello en un adenocarcinoma pulmonar (A). Estudios inmunohistoquímicos. Tinción nuclear positiva para TTF-1 (B). Tinción negativa para CD68 (C). Inmunotinción positiva para quinasa de linfoma anaplásico (ALK) (D).

En el estudio histopatológico (Figura 3) se reconoció adenocarcinoma con células en anillo de sello. Los marcadores de inmunohistoquímica mostraron positividad de las células tumorales para citoqueratina 7, TTF-1 y Napsina-A y fueron negativas para citoqueratina 20, CDX-2, CD68 y P40. En estudios de biología molecular se observó la positividad para el reordenamiento de ALK (clon D5F3). Tras el estudio tomográfico se evidenciaron adenopatías subcarinales, supraclaviculares izquierdas, retroperitoneales y adyacentes al tronco celíaco. Se realizó biopsia de adenomegalia supraclavicular izquierda que confirma compromiso metastásico por la misma lesión tumoral.

Discusión

La Organización Mundial de la Salud (OMS) había incluido el subtipo CCAS, sin embargo, desde su clasificación de 2015, se ha reconocido solo como características citológicas en lugar de un subtipo histológico primario (10). La incidencia de CCAS primario de pulmón está entre el 0.14 y el 1.9 % de todos los tumores de pulmón (11). Las diferencias en las tasas de incidencia radican en la definición ya que no se han establecido criterios diagnósticos claros. En la serie de Cai y cols. (12), una de las series más extensas de pacientes con CCAS primario de pulmón, la edad media al diagnóstico se estimó en 63.8 años.

Su presentación es ligeramente más frecuente en hombres (52.7 %) y pacientes caucásicos (82.2 %), con una supervivencia global media de 8 meses. Ou y cols. (13) compararon 262 pacientes con CCAS de pulmón y 50.089 pacientes con adenocarcinomas de pulmón y encontraron que los pacientes con CCAS eran más jóvenes y tenían metástasis más distantes y mal pronóstico. En el estudio de Nishino y cols. (14), se compararon 104 tumores con mutación ALK y 215 sin la presencia de la mutación, y se encontró una diferencia estadísticamente significativa en que los tumores ALK positivos se presentan en población no fumadora.

Según las series de casos previamente reportadas, se han identificado dos patrones histológicos en los carcinomas ALK positivos que incluso, pueden yuxtaponerse en una misma muestra. El primero es el “patrón de células en anillo de sello sólido”, que consiste en un patrón de crecimiento sólido y una citomorfología de células en anillo de sello, como mostramos en nuestros dos casos. La segunda constelación es el “patrón cribiforme mucinoso” que tiene un material mucoso extracelular extenso, que puede tener o no CCAS (6). En la serie de Yoshida y cols. (6) uno o ambos patrones se evidenciaron en el 78 % de los tumores ALK positivos, predominando el patrón cribiforme mucinoso; además, se evidenciaron células con abundante moco intracelular en el 78 % de los casos, considerándose el componente en anillo de sello en el 65 % de estos casos. En la serie de Li y cols. (15) con 7 casos de tumores ALK positivos, el 57.14 % de los casos mostraban el patrón sólido de células en anillo de sello y el 42.86 % mostraban el patrón

cribiforme mucinoso. Sin embargo, alrededor del 70 % de los pacientes tenían componentes mixtos de adenocarcinoma, incluidos papilares o micropapilares, células en anillo de sello y células de características mucinosas. En varios estudios se ha demostrado una fuerte asociación de CCAS con el reordenamiento de ALK; sin embargo, en la serie de Popat y cols. (16) se evidenció que la presencia de la mutación se limita a tumores con patrón puro de células en anillo de sello con crecimiento sólido.

La proteína de fusión EML4-ALK sirve como diana terapéutica para los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de ALK. En los últimos años se ha visto que el uso de inhibidores de ALK muestra un excelente beneficio en el manejo de pacientes con CPCNP ALK positivo, en comparación con la quimioterapia convencional (17). Crizotinib fue el primer TKI dirigido a ALK, MET y ROS-1, fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2011 y se recomendó para pacientes con el reordenamiento EML4-ALK (18). En el estudio de Shaw y cols. (19) se evidenció que en pacientes con CPCNP ALK positivo, la terapia con crizotinib se asocia a una mejor supervivencia que los pacientes sin tratamiento previo con este fármaco. Con el tiempo, se han desarrollado ALK-TKI de segunda generación (ceritinib, alectinib y brigatinib) y de tercera generación (lorlatinib) en respuesta al gran número de pacientes incluidos en ensayos clínicos que han mostrado resistencia adquirida a crizotinib (20).

El cáncer de pulmón tiene una presentación muy heterogénea. Este reporte presenta dos casos con diagnóstico de adenocarcinoma primario de pulmón con CCAS y reordenamiento de ALK, que son características de presentación raras. La presencia de células en anillo de sello durante el estudio histopatológico da la premisa de que se deba hacer un estudio molecular, en especial de mutaciones en el gen ALK, ya que su presencia brindaría una opción de terapia dirigida.

Referencias

1. Testori A, Perroni G, Carlo C de, Crepaldi A, Alloisio M, Cioffi U. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung in an HIV-positive pa-

- tient. *Thoracic Cancer* [Internet]. 2021 Apr 16;12(7):1122–5. doi: 10.1111/1759-7714.13887
2. Boland JM, Wampfler JA, Jang JS, Wang X, Erickson-Johnson MR, Oliveira AM, et al. Pulmonary adenocarcinoma with signet ring cell features. *American Journal of Surgical Pathology*. 2014 Dec;38(12):1681-8. doi: 10.1097/PAS.0000000000000280.
 3. Wu SG, Chen XT, Zhang WW, Sun JY, Li FY, He ZY, et al. Survival in signet ring cell carcinoma varies based on primary tumor location: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2018 Feb 17;12(2):209–14. doi: 10.1080/17474124.2018.1416291.
 4. Kish JK, Ro JY, Ayala AG, McMurtrey MJ. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: A histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of other sites. *Human Pathology* [Internet]. 1989 Nov;20(11):1097–102. doi: 10.1016/0046-8177(89)90229-3.
 5. Yigit N, Celik E, Yavan I. Prominent signet ring cell morphology in a pulmonary squamous cell carcinoma. *Turkish Journal of Pathology* [Internet]. 2018;34(2):194-197. doi: 10.5146/tjpath.2015.01337.
 6. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, et al. Comprehensive Histologic Analysis of ALK-Rearranged Lung Carcinomas. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2011 Aug;35(8):1226–34. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182233e06.
 7. Laforga JBM. Foamy macrophages in pylorocardiac gastric carcinoma: a source of confusion with signet ring cell carcinoma. *Histopathology*. 2003 Jul;43(1):98–100. doi: 10.1046/j.1365-2559.2003.01638.x.
 8. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Jul;16(7):e342–51. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00077-7.
 9. Jiang F, Wang C, Yang P, Sun P, Liu J. Pathological cytomorphologic features and the percentage of ALK FISH-positive cells predict pulmonary adenocarcinoma prognosis: a prospective cohort study. *World Journal of Surgical Oncology*. 2021 Dec 16;19(1):278. doi: 10.1186/s12957-021-02386-0.
 10. Board WC of TE. *Thoracic Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5*. 2021.
 11. Kocas O, Selcukbiricik F, Bilici A, Kanitez M, Yildiz S, Avci S, et al. Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Lung with Cerebellar Metastasis Showing Full Response to Cisplatin and Docetaxel Therapy. *Case Reports in Oncological Medicine* [Internet]. 2014;2014:1–3. doi: 10.1155/2014/968723.
 12. Cai Y, Xie Y, Xiong Y, Guan W, Pu Y, Wang D, et al. Clinicopathological characteristics and survival in lung signet ring cell carcinoma: a population-based study. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* [Internet]. 2021 Dec 1;21(6):752-759. doi: 10.17305/bjbms.2020.5454.
 13. Ou SHI, Ziogas A, Zell JA. Primary Signet-Ring Carcinoma (SRC) of the Lung: A Population-Based Epidemiologic Study of 262 Cases with Comparison to Adenocarcinoma of the Lung. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010 Apr;5(4):420–7. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181ce3b93.
 14. Nishino M, Klepeis VE, Yeap BY, Bergethon K, Morales-Oyarvide V, Dias-Santagata D, et al. Histologic and cytomorphologic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Modern Pathology*. 2012 Nov 29;25(11):1462–72. doi: 10.1038/modpathol.2012.109
 15. Li Y, Li Y, Yang T, Wei S, Wang J, Wang M, et al. Clinical Significance of EML4-ALK Fusion Gene and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations in 208 Chinese Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Viglietto G, editor. PLoS ONE*. 2013 Jan 14;8(1):e52093. doi: 10.1371/journal.pone.0052093.
 16. Popat S, Gonzalez D, Min T, Swansbury J, Dainton M, Croud JG, et al. ALK translocation is associated with ALK immunoreactivity and extensive signet-ring morphology in primary lung adeno-

- carcinoma. *Lung Cancer*. 2012 Mar;75(3):300–5. doi: 10.1016/j.lungcan.2011.07.017.
17. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer* [Internet]. 2018 Apr;9(4):423–30. doi: 10.1111/1759-7714.12613.
 18. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non–Small Cell Lung Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2012 Mar 1;18(5):1472–82. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2906.
 19. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainsor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology*. 2011 Oct;12(11):1004–12. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70232-7.
 20. Yildiz I. Liver and Pancreatic Injury in Response to ALK Inhibitors in a Patient with Primary Signet Ring Cell Carcinoma of the Lung: A Case Report. *Case Reports in Oncology* [Internet]. 2021 Feb 26;14(1):107–11. doi: 10.1159/000512829.