

Reporte de caso: ALKOMA oculto o emergente en una paciente no fumadora con cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico.

Case report: occult versus emergent ALKOMA in a never-smoker female patient with advanced non-small cell lung cancer.

»Leonardo Rojas^{2,3}



»Andrés F. Cardona^{1,3}



»Jairo Zuluaga^{2,3*}



»Jorge Rodríguez^{3,4}



»Alejandro Gonzalez^{1,2}



»Sandra Leguizamón^{1,2}



¹ Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

² Grupo de Investigación GIGA, CTIC/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

³ Unidad Funcional Clínica Tumores Torácicos, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

⁴ Laboratorio Clínico y de Patología, Clínica Colsanitas, grupo Keralt, Bogotá, Colombia.

Recibido el 05 de septiembre de 2025. Aceptado el 24 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.850>

Resumen

Introducción: el cáncer de pulmón es una enfermedad genómicamente diversa y prevalente en nuestro medio. Los rearrreglos de ALK se presentan en una minoría de los casos de cáncer de pulmón de célula no pequeña, pero seleccionan a una población de pacientes altamente sensible a inhibidores específicos y con una proporción igualmente alta de sobrevivientes a largo plazo.

Caso clínico: en este reporte se describe el caso de una mujer nunca fumadora que debuta con un adenocarcinoma de pulmón metastásico y una evaluación inicial de ALK negativa por inmunohistoquímica (D5F3). La paciente recibió tratamiento con quimioinmunoterapia seguido de radioterapia corporal ablativa estereotáctica, logrando un importante beneficio clínico. Tras la progresión, se detecta en tejido una fusión EML4-ALK. Al momento de la publicación, la condición de la paciente permanece favorable y mantiene una respuesta parcial tras el inicio de terapia con alectinib más ramucirumab.

* **Autor para correspondencia:** Jairo Zuluaga, MD., Oncólogo clínico. Unidad Oncología Torácica, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC).

Dirección: Cra.14 # 169-49, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: jzuluaga@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.850>

Asociación 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/>

Conclusión: la identificación de los mecanismos de resistencia asociados a la progresión permite identificar dianas terapéuticas y mejorar los desenlaces oncológicos de los pacientes.

Palabras Clave: carcinoma de pulmón de células no pequeñas; biología molecular; análisis mutacional de ADN; inmunoterapia; inhibidores de proteínas quinasas; terapia molecular dirigida.

Abstract

Introduction: lung cancer (LC) is a prevalent and genomically diverse malignancy. Rearrangements of the anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene are responsible for a minority of cases of non-small cell lung cancer but select patients with high sensitivity to ALK tyrosine kinase inhibitors and long survivors.

Clinical Case: in this report, we describe a case of a never-smoker female patient with metastatic lung adenocarcinoma and an initial negative immunohistochemical evaluation of ALK (D5F3). The patient received chemo-immunotherapy as a first-line therapy and consolidative stereotactic ablative radiotherapy, resulting in a long clinical benefit. Upon progressive disease, a new tissue biopsy detected a EML4-ALK fusion. At the time of publication, the patient's condition had remained favorable, with a partial response after starting second-line therapy with alectinib plus ramucirumab.

Conclusion: identifying the mechanisms of resistance to progressive disease allows for the identification of actionable oncogenic alterations and extends the oncological outcomes of patients.

Keywords: non-small-cell lung carcinoma; molecular biology; DNA mutational analysis; tumor micro-environment; immunotherapy; protein kinase inhibitors; molecular targeted therapy.

Introducción

El cáncer de pulmón es el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel global con aproximadamente 2,5 millones de casos nuevos cada año. Es también la principal causa de muerte por cáncer con 1,8 millones de decesos anuales¹. En el hemisferio occidental se ha reducido la incidencia del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) asociado a tabaco, lo que ha jalonado una reducción en la mortalidad global cercana a los dos dígitos en hombres, aunque la mortalidad en mujeres ha incrementado discretamente. Paradójicamente, se ha descrito un incremento en la exposición a otros factores de riesgo como la

polución, que han incrementado la mortalidad en este rubro². La exposición al humo de tabaco de segunda mano se asocia a un incremento en el riesgo relativo de desarrollar cáncer de pulmón entre un 20 a 30%^{3,4} que, junto a otros factores como tuberculosis⁵, exposición a radón⁶, polución ambiental^{7,8}, combustión de biomasa⁹, asbesto¹⁰, entre otros, inducen diversos procesos mutacionales que dan forma al pasaje genómico y epigenómico del cáncer de pulmón en nunca fumadores¹¹.

La evaluación a gran escala de mutaciones somáticas en el CPCNP avanzado permite la detección de alteraciones genéticas accionables (AGA) en más del 50% de los casos; cuando se

evalúan exclusivamente los pacientes no fumadores, este valor se incrementa al 80%. Los rearrreglos de *ALK* ocurren en 5% de los pacientes con adenocarcinoma avanzado, alcanzando hasta el 14% en pacientes no fumadores.¹²

El tratamiento sistémico de primera línea con inmunoterapia (ICI), considerando la adición de quimioterapia de acuerdo con la biomarcación PD-L1, es el tratamiento de elección en enfermedad metastásica sin alteraciones oncogénicas accionables¹³. El uso de ICI desde la primera línea de tratamiento en enfermedad avanzada provee un beneficio clínicamente significativo en supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasas de respuesta, comparado con la quimioterapia; esta ganancia se traduce en una mayor proporción de pacientes sobrevivientes a largo plazo¹⁴⁻¹⁷. Adicionalmente, la terapia local de consolidación extiende la SLP y la SG particularmente en pacientes con enfermedad oligometastásica u oligoresidual^{18,19}.

En los últimos años, el incremento en la identificación de carcinomas de pulmón con alteraciones oncogénicas raras ha desafiado los límites de las pruebas diagnósticas convencionales, así como el algoritmo diagnóstico y la forma como se diseñan los ensayos clínicos^{20,21}. Un cáncer es catalogado como raro si ocurren <15 casos por 100.000 personas anualmente, aun así, considerando la alta prevalencia del cáncer de pulmón, los números absolutos pueden acercarse a otras condiciones como la leucemia mieloide crónica, el linfoma Hodgkin o el cáncer de pene²². La prevalencia de estas alteraciones oncogénicas raras puede también variar de acuerdo con el del tipo de prueba diagnóstica implementada; esta diferencia incremental es más relevante por la identificación de más fusiones y alteraciones por variantes de empalme alternativo como el *METex14* con el uso de plataformas de secuenciación de siguiente generación (NGS) basadas en ARN^{23,24}.

El gen de la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 2 (2p23) y codifica un receptor de tirosina quinasa que pertenece a la superfamilia del receptor de insulina²⁵; los rearrreglos cromosómicos que lo involucran definen una población de pacientes con CPCNP altamente sensible a los inhibidores de molécula pequeña de la tirosina quinasa de *ALK*, denotando importantes connotaciones diagnósticas y terapéuticas^{26,27}. La hibridación in situ fluorescente (FISH) y la evaluación por inmunohistoquímica (IHQ) de la expresión oncoproteica son pruebas diagnósticas independientes frecuentemente usadas, de predilección la IHQ por requerir un menor tiempo de manipulación en el laboratorio, menos tejido tumoral y una mayor sensibilidad diagnóstica²⁸. La evolución del abordaje diagnóstico del CPCNP con la incorporación de secuenciación de ADN en tándem por medio de paneles de NGS, secuenciación de RNA dirigida y secuenciación transcriptómica completa tienen un rol actual preponderante y, particularmente en pacientes con rearrreglos *ALK*, tienen máxima utilidad en situaciones de resultados diagnósticos discordantes o en quienes persiste la sospecha clínica de alteraciones moleculares accionables²⁹. La implementación de estos métodos de secuenciación profunda ha expandido el número de los compañeros de fusión en tumores *ALK* positivos a 90, con documentación de respuesta a inhibidores específicos de la tirosina quinasa *ALK* en la mayoría de ellos³⁰.

La identificación de la fusión *EML4-ALK* en CPCNP en 2007 y el hallazgo serendípico del bloqueo de la oncoproteína con el crizotinib permitieron su primera aprobación regulatoria en 2011²⁹. En la actualidad, se han desarrollado 4 generaciones de inhibidores de pequeña molécula con especificidad creciente, mejor penetración al sistema nervioso central y mayor potencia, permitiendo una cobertura más amplia y retraso en la emergencia de mutaciones de resistencia de *ALK*³¹⁻³³.

Dos estudios de fase III han demostrado la infe-

rioridad de la quimioterapia basada en platino/pemetrexed (SLP de entre 7,0 y 8,1 meses) comparada con inhibidores de tirosina quinasa de primera y segunda generación^{34,35}. Por otro lado, los estudios fase III de quimioinmunoterapia en primera línea para el CPCNP avanzado, han excluido sistemáticamente a los pacientes con fusiones *ALK*^{14,15}. Adicionalmente, el número bajo de pacientes incluidos en los estudios de ICI posterior a progresión a inhibidores, precluyen cualquier inferencia de actividad de la inmunoterapia convencional en estos pacientes³⁶⁻³⁸.

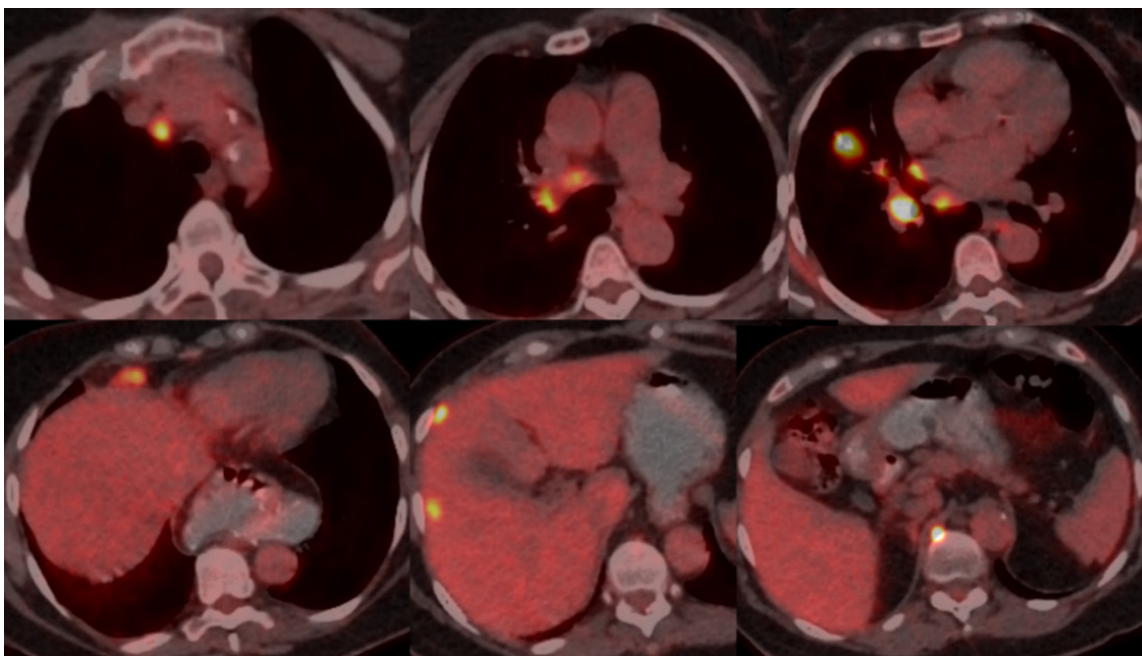
Caso Clínico

Se describe el caso de una mujer de 70 años,

nunca fumadora, quien debuta con tos crónica. El historial médico destaca hipertensión arterial en control farmacológico, exposición al humo de tabaco de segunda mano por 30 años y enfermedades tropicales tratadas (malaria en 2 ocasiones y leishmaniasis cutánea). La evaluación tomográfica reveló la presencia de un nódulo con densidad de tejidos blandos en el lóbulo medio (LM) de 25x16mm. Se realizó una tomografía por emisión de positrones con la cual se describió el nódulo en el LM de aspecto hipermetabólico (SUVmax 13,4), ganglios hipermetabólicos sospechosos de compromiso tumoral a nivel hiliar y mediastinal homolateral, así como compromiso metastásico pleural difuso y hepático multifocal. La resonancia magnética cerebral fue negativa para metástasis (Figura 1).

Figura 1.

PET CT FDG basal. PET CT. Tomografía por Emisión de Positrones Fluorodesoxiglucosa.



Se realizó una broncoscopia y biopsia de la lesión primaria que resultó positiva para adenocarcinoma de patrón papilar, con positividad para el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1),

negatividad para *ALK* por inmunohistoquímica D5F3 y *EGFR* por técnica de reacción en cadena de la polimerasa. La biopsia líquida que acompañó el diagnóstico histopatológico inicial

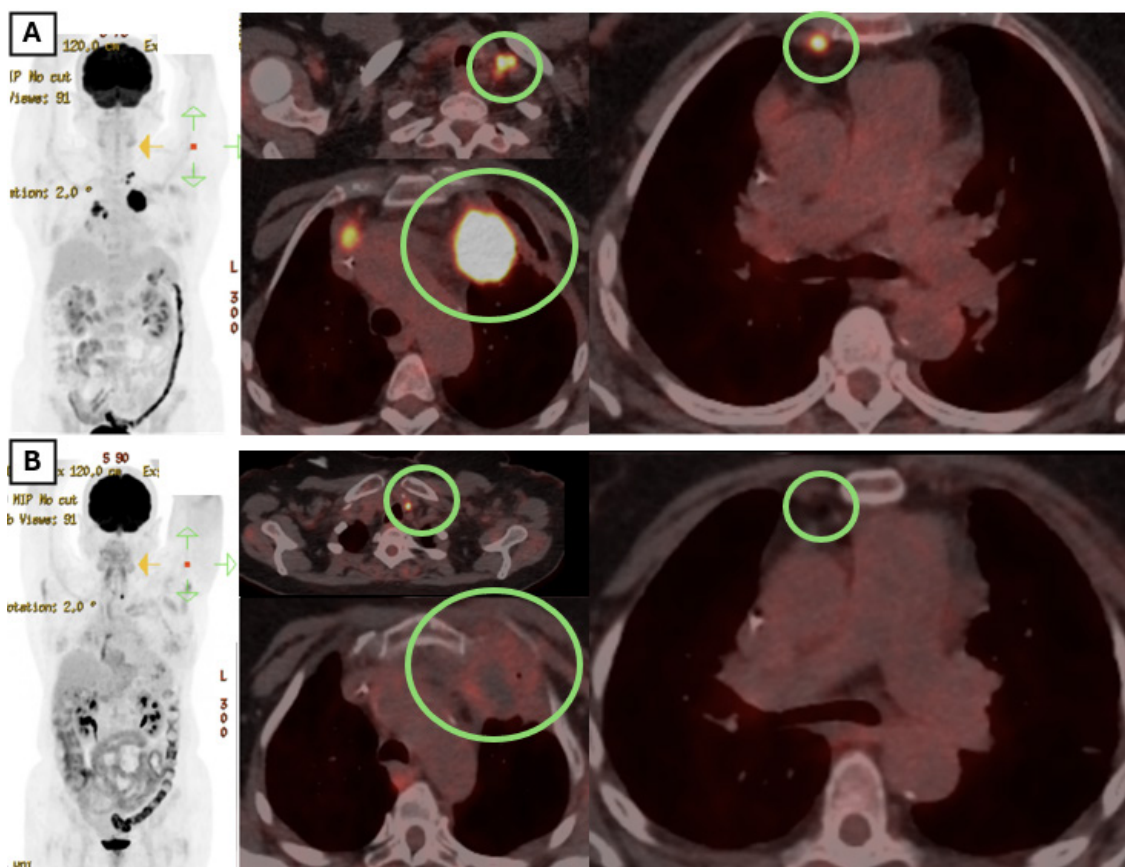
solo detectó alteraciones a nivel de DNMT3A G59ofs*17, GNAS R201C, bTMB o mts/Mb, PDL1 ND. Se estableció el diagnóstico de adenocarcinoma primario pulmonar estadio clínico IVB (cT1cN2M1c).

La paciente inició una primera línea de terapia para enfermedad metastásica con carboplatino, pemetrexed y pembrolizumab completando 4 ciclos en agosto de 2021. Los estudios de reevaluación mostraron respuesta parcial de acuerdo con los criterios RECIST 1.1. Se ejecutó radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) sobre la enfermedad oligoresidual y se continuó terapia sistémica de mantenimiento con peme-

trexed/pembrolizumab, periodo durante el cual se adicionó denosumab y terapia ablativa local por oligoprogresión a nivel de pelvis y ganglio retropectoral izquierdo. En febrero de 2024 se documentó progresión de la enfermedad a nivel ganglionar regional por incremento del tamaño de la lesión a nivel prevascular de 8 a 48mm que condiciona obstrucción y trombosis de la vena innominada, así como nuevas lesiones hipermetabólicas ganglionares supraclaviculares, mamaria derecha y retropectoral (duración de la respuesta de 31 meses, toxicidad moderada dado por hipotiroidismo G1 inmunomediado y neumonitis G2) (Figura 2).

Figura 2.

PET CT FDG durante el tratamiento con alectinib/ramucirumab. (A) PET CT FDG previo al inicio de la terapia. (B) PET CT FDG de reevaluación posterior al inicio de la terapia. Los círculos verdes destacan las lesiones tumorales. PET CT. Tomografía por Emisión de Positrones Fluorodesoxiglucosa

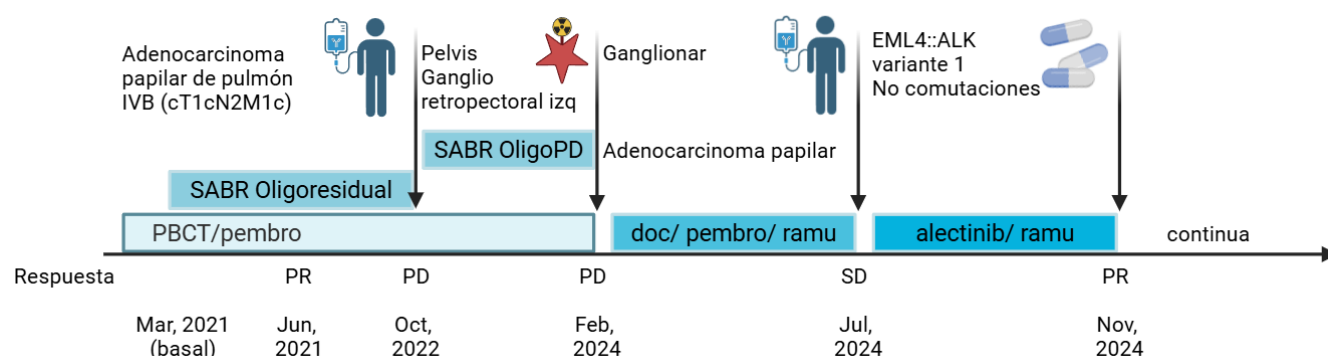


El estado funcional de la paciente se mantuvo tras la progresión, por lo que se recomendó una nueva biopsia de tejido tumoral para evaluación histológica y poligénica que reporta compromiso por adenocarcinoma papilar. Inició una segunda línea de terapia sistémica con docetaxel, pembrolizumab y ramucirumab en abril de 2024 sin toxicidad limitante de dosis.

En julio de 2024 el reporte de la evaluación genómica por NGS describió una variante de fusión genómica EML4-ALK, sin comutaciones relevantes, por lo que se cambió el tratamiento a alectinib/ramucirumab, el cual se ha mantenido hasta la fecha sin toxicidad limitante y con respuesta parcial tras múltiples imágenes de reevaluación (Figura 3).

Figura 3.

Historia clínica de la paciente. Doc, Docetaxel; PBCT, Quimioterapia basada en platinos; Pembro, Pembrolizumab; PD, Progresión de la enfermedad; PR, Respuesta parcial; Ramu, Ramucirumab; SABR, Radioterapia ablativa estereotáxica; SD, Enfermedad estable.



Discusión

Se presenta a una paciente no fumadora con CPCNP avanzado y una valoración inicial negativa tanto para ALK por inmunohistoquímica y EGFR por polimerasa en tiempo real, métodos ambos con alto rendimiento diagnóstico. La paciente exhibe un beneficio clínico excepcionalmente prolongado a la combinación de quimioterapia más inmunoterapia.

El uso de la técnica FISH, con sondas *break-apart*, ha sido considerado el estándar de oro para el diagnóstico de rearrreglos de ALK, sin embargo, su implementación es técnicamente demandante y costosa, además requiere de un laboratorio experimentado por lo que se desarrollaron hace más de una década técnicas más económicas y ampliamente aplicables como la

IHQ (D5F3 (Ventana), ALK1 (Dako), 5A4 (Abcam/novocastra)³⁹ con una alta especificidad y sensibilidad que superan al FISH⁴⁰. Algunas consideraciones para la evaluación de IHQ incluyen el reporte de falsos positivos por expresión aberrante de ALK en una pequeña proporción de carcinomas neuroendocrinos pulmonares⁴¹; en adición, se han descrito patrones de IHQ equívocos, principalmente la tinción granular moderadamente densa que no ocupa la membrana citoplasmática completamente y que pueden ser interpretados como negativos en presencia de la alteración génica a nivel de ALK hasta en un 40% de los casos⁴².

Pocos estudios han evaluado simultáneamente a la IHQ y el NGS encontrando un alto nivel de concordancia. Sin embargo, aún con el uso de amplificación de señal con tiramida en la evaluación IHQ, pueden identificarse algunos pacien-

tes adicionales con rearreglo ALK tras el uso del NGS, especialmente NGS ARN^{43,45}.

La implementación de ICI en pacientes con algunas AGA asociadas con un microambiente tumoral frío como *EGFR*, *RET* y *HER2* ha sido fuertemente cuestionado. Adicionalmente, la dependencia oncogénica en tumores ALK positivos, aunque induce la expresión de PD-L1 por vías de señalización intracelulares como *PI3K-AKT* y *MEK-ERK*, y se asocia a niveles de PD-L1 mayores⁴⁶, típicamente no responden a la inmunoterapia^{47,48}.

Infrecuentemente, se ha descrito la emergencia de fusiones adquiridas como mecanismo de resistencia a terapias dirigidas^{49,50}. En nuestro conocimiento, no se ha descrito en la literatura la emergencia de fusiones ALK como mecanismo de resistencia a la inmunoterapia. Considerando lo inusual del caso no es posible descartar esta secuencia de eventos, sin excluir la posibilidad de una fusión ALK no diagnosticada por IHQ en la evaluación inicial. En la actualidad, cuatro generaciones de inhibidores de ALK han sido desarrollados, demostrando con cada generación un incremento en la potencia inhibitoria de la diana farmacológica, así como mayor penetración al sistema nervioso central. El estándar de tratamiento en los pacientes con mutaciones accionables detectadas a nivel de ALK es el uso de inhibidores de segunda o tercera generación. El seguimiento de largo plazo del estudio CROWN, que evaluó el tratamiento con lorlatinib en comparación a crizotinib en primera línea de pacientes con CPCNP y rearreglos ALK evaluados por IHQ, ha demostrado un beneficio destacable, con el 60% de PFS a los 5 años⁵¹. A pesar de esta eficacia impresionante, la morbilidad neurocognitiva y metabólica del lorlatinib es una variable a considerar, por lo que el uso de inhibidores de segunda generación sigue teniendo un rol en el manejo de primera línea, especialmente en pacientes con la variante 1 de fusión EML-ALK en ausencia de comutaciones a nivel de *TP53*, *CDKN2A*, *CDKN2B* y *SMARCA4*^{52,53}.

Conclusión

El presente caso destaca la búsqueda exhaustiva de alteraciones genómicas accionables en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en escenarios clínicos, más allá de la primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada, así como la integración de estrategias terapéuticas de control locorregional que extienden el beneficio de la terapia sistémica. Este caso ilustra la posibilidad de un rearreglo ALK inicialmente no detectado o emergente como mecanismo de resistencia, destacando la importancia de reevaluaciones moleculares exhaustivas mediante técnicas como NGS.

Aspectos éticos

El paciente autorizó el uso de la historia clínica y los demás datos requeridos para la realización de este manuscrito mediante lectura y firma del consentimiento informado indicado por el Comité de Ética de la Investigación Riesgo de Fractura S.A. Dicho Comité aprobó el manuscrito.

Fuente de financiación

Esta investigación no tuvo ninguna fuente de financiación.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todos los autores colaboraron en el diseño, análisis de la información, escritura del manuscrito y su revisión crítica.

Referencias

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;74(3):229–63. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Jani CT, Kareff SA, Morgenstern-Kaplan D, Salazar AS, Hanbury G, Saliccioli JD, et al. Evolving trends in lung cancer risk factors in the ten most populous countries: an analysis of data from the 2019 Global Burden of Disease Study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2025;79:103033. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2024.103033>
3. Kim CH, Lee YCA, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, et al. Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: A pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer* [Internet]. 2014;135(8):1918–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.28835>
4. Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). [Internet]. 2006;727. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44324/>
5. Ferdosnejad K, Zamani MS, Soroush E, Fateh A, Siadat SD, Tarashi S. Tuberculosis and lung cancer: metabolic pathways play a key role. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* [Internet]. 2024;43(11):1262–81. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/15257770.2024.2308522>
6. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ* [Internet]. 2005;330(7485):223–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>
7. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(9):813–22. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70279-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70279-1)
8. Hill W, Lim EL, Weeden CE, Lee C, Augustine M, Chen K, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature* [Internet]. 2023;616(7955):159–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05874-3>
9. Kurmi OP, Arya PH, Lam KBH, Sorahan T, Ayres JG. Lung cancer risk and solid fuel smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2012;40(5):1228–37. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/09031936.00099511>
10. Metintas M, Ak G, Metintas S. Environmental asbestos exposure and lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2024;194. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107850>
11. Díaz-Gay M, Zhang T, Hoang PH, Leduc C, Baine MK, Travis WD, et al. The mutagenic forces shaping the genomes of lung cancer in never smokers. *Nature* [Internet]. 2025;644:133–144. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09219-0>
12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre

- D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* [Internet]. 2016;387(10026):1415–26. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00004-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00004-0)
13. Gregory K, Lisa Hang M, Aisner DL, Axtell AL, Bauman JR, Chang JY, et al. NCCN Guidelines Version 7.2025 Non-Small Cell Lung Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN. 2025. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1450>
 14. De Castro G, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes with Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023;41(11):1986–91. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02885>
 15. Carbone DP, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. Nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: final, 6-year outcomes from CheckMate 9LA. *ESMO Open* [Internet]. 2025;10(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105123>
 16. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes from the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023;41(11):1992–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01989>
 17. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023;41(11):1999–2006. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01990>
 18. Gomez DR, Tang C, Zhang J, Blumenschein GR, Hernandez M, Jack Lee J, et al. Local consolidative therapy vs. Maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer: Long-term results of a multi-institutional, phase II, randomized study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019;37(18):1558–65. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00201>
 19. Wu Y, Verma V, Liang F, Lin Q, Zhou Z, Wang Z, et al. Local Consolidative Therapy Versus Systemic Therapy Alone for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2022;114(4):635–44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.02.023>
 20. Harada G, Yang SR, Cocco E, Drilon A. Rare molecular subtypes of lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2023;20(4):229–49. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00733-6>
 21. Duan XP, Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wang Z, Zang YS. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2024;9(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01760-0>
 22. Collisson EA, Campbell JD, Brooks AN, Berger AH, Lee W, Chmielecki J, et al. Comprehensive molecular profiling of

- lung adenocarcinoma: The cancer genome atlas research network. *Nature* [Internet]. 2014;511(7511):543–50. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature13385>
23. The AACR Project GENIE Consortium, The AACR Project GENIE Consortium, André F, Arnedos M, Baras AS, Baselga J, et al. AACR project genie: Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov* [Internet]. 2017;7(8):818–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0151>
 24. Chen J, Yang H, Teo ASM, Amer LB, Sherbaf FG, Tan CQ, et al. Genomic landscape of lung adenocarcinoma in East Asians. *Nat Genet* [Internet]. 2020;52(2):177–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0569-6>
 25. Hallberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2013;13(10):685–700. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc3580>
 26. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010;363(18):1693–703. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006448>
 27. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* [Internet]. 2007;448(7153):561–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature05945>
 28. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2010;16(5):1561–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2845>
 29. Logowska I, Misale S, Califano R, Haanen J. (eds). *ESMO Handbook of Targeted Therapies and Precision Oncology* | OncologyPRO. Switzerland: European Society for Medical Oncology. [Internet]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/books/handbooks/targeted-therapies-and-precision-oncology>
 30. Ou SHI, Zhu VW, Nagasaka M. Catalog of 5' Fusion Partners in ALK-positive NSCLC Circa 2020. *JTO Clin Res Rep* [Internet]. 2020;1(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100015>
 31. Hotta K, Hida T, Nokihara H, Morise M, Kim YH, Azuma K, et al. Final overall survival analysis from the phase III J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve Japanese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2022;7(4):100527. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100527>
 32. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naïve Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2021;16(12):2091–108. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.07.035>
 33. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024;42(29):3400–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>

34. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK -Positive Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013;368(25):2385–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>
35. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* [Internet]. 2017;389(10072):917–29. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X)
36. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018;378(24):2288–301. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948>
37. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR - or ALK -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024;42(11):1241–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01891>
38. Zhou C, Dong X, Chen G, Wang Z, Wu X, Yao Y, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in metastatic nonsquamous NSCLC: the randomized double-blind phase 3 IMpower151 trial. *Nat Med* [Internet]. 2025;31(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03658-y>
39. Le Quesne J, Maurya M, Yancheva SG, O'Brien M, Popat S, Wotherspoon AC, et al. A comparison of immunohistochemical assays and FISH in detecting the ALK translocation in diagnostic histological and cytological lung tumor material. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2014;9(6):769–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000157>
40. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2010;16(5):1561–71. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2845>
41. Nakamura H, Tsuta K, Yoshida A, Shibata T, Wakai S, Asamura H, et al. Aberrant anaplastic lymphoma kinase expression in high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma. *J Clin Pathol* [Internet]. 2013;66(8):705–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2012-201329>
42. Nambirajan A, Sood R, Khatoon W, Malik PS, Mohan A, Jain D. Concordance of Immunohistochemistry and Fluorescence In Situ Hybridization in the Detection of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and Ros Proto-oncogene 1 (ROS1) Gene Rearrangements in Non-Small Cell Lung Carcinoma A 4.5-Year Experience Highlighting Challenges and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2024;148(8):928–37. Disponible en: <https://doi.org/10.5858/arpa.2023-0229-OA>
43. Canterbury CR, Fernandes H, Crapanzano JP, Murty V V., Mansukhani MM, Shu CA, et al. ALK Gene Rearrangements in Lung Adenocarcinomas: Concordance of Immunohistochemistry, Fluorescence In Situ Hybridization, RNA In Situ Hybridization, and RNA Next-Generation Sequencing Testing.

- JTO Clin Res Rep [Internet]. 2021;2(10). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100223>
44. Wakuda K, Morita M, Sekikawa M, Morikawa N, Miura K, Doshita K, et al. Concordance of ALK fusion gene-rearrangement between immunohistochemistry and next-generation sequencing. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2024;29(2):96-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02451-6>
 45. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Journal of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2018;20(2):129-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2017.11.004>
 46. Ota K, Azuma K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Tanizaki J, et al. Induction of PD-L1 expression by the EML4-ALK oncoprotein and down stream signaling pathways in non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2015;21(17):4014-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0016>
 47. Gainor JF, Shaw AT, Sequist L V., Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: A retrospective analysis. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2016;22(18):4585-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-3101>
 48. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S, et al. Phase 1/2 Study of the Safety and Tolerability of Nivolumab Plus Crizotinib for the First-Line Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase Translocation — Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (CheckMate 370). *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2018;13(5):682-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.02.022>
 49. Chmielecki J, Gray JE, Cheng Y, Ohe Y, Imamura F, Cho BC, et al. Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2023;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35961-y>
 50. Isermann T, Sers C, Der CJ, Papke B. KRAS inhibitors: resistance drivers and combinatorial strategies. *Trends Cancer* [Internet]. 2025;11(2):91-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.11.009>
 51. Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, 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. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024;42(29):3400-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00581>
 52. Parikh K, Dimou A, Leventakos K, Mansfield AS, Shanshal M, Wan Y, et al. Impact of EML4-ALK Variants and Co-Occurring TP53 Mutations on Duration of First-Line ALK Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment and Overall Survival in ALK Fusion-Positive NSCLC: Real-World Outcomes From the GuardantINFORM database. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2024;19(11):1539-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2024.07.009>

53. Lara-Mejía L, Cardona AF, Mas L, Martin C, Samtani S, Corrales L, et al. Impact of Concurrent Genomic Alterations on Clinical Outcomes in Patients With ALK-Rearranged NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2024;19(1):119–29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.08.007>