

## **Evolución del tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas con enfermedad ALK positiva**

Evolution of treatment of non-small cell lung cancer with ALK positive disease

Diana Laura Páramo González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1325-4849>

Yoanna Ivette Flores Vega<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1135-5451>

Elías Antonio Gracia Medina<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9389-9291>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

\*Autora para la correspondencia: [dianaparamo988@gmail.com](mailto:dianaparamo988@gmail.com)

### **RESUMEN**

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Durante años, la quimioterapia basada en la administración combinada con dobletes de sales de platino ha sido, el tratamiento de primera opción para la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Investigaciones recientes han identificado la presencia de una serie de alteraciones moleculares y genéticas que definen subgrupos específicos de la enfermedad y que, además, pueden ser usadas como dianas de terapias dirigidas. Entre ellas, se ha descrito el reordenamiento genético de la quinasa del linfoma anaplásico, que ha sido reportado en un 3-7 % de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. A partir de este descubrimiento se generó un rápido desarrollo de moléculas terapéuticas que ha propiciado la existencia de tres generaciones de fármacos inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico, marcándose una nueva etapa en el tratamiento de este tipo de tumores. En este artículo tiene como objetivo hacer una revisión del desarrollo y la evolución de la terapia antiquinasa del linfoma anaplásico para, el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y quinasa del linfoma anaplásico positivos.

**Palabras clave:** cáncer de pulmón de células no pequeñas; ALK positivo; inhibidores de ALK.

## ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world. For years, chemotherapy based on combined administration with doublets of platinum salts has been the first-line treatment for most patients with advanced stage non-small cell lung cancer. Recent research has identified the presence of a series of molecular and genetic alterations that define specific subgroups of the disease and that can also be used as targets of targeted therapies. Among them, the genetic rearrangement of anaplastic lymphoma kinase has been described, which has been reported in 3-7% of patients with non-small cell lung cancer. From this discovery, a rapid development of therapeutic molecules was generated, which has led to the existence of three generations of anaplastic lymphoma kinase inhibiting drugs, marking a new stage in the treatment of this type of tumors. This article aims to review the development and evolution of anaplastic lymphoma anti-kinase therapy for the treatment of patients with positive non-small cell lung cancer and anaplastic lymphoma kinase.

**Key words:** non-small cell lung cancer; ALK positive; ALK inhibitors.

Recibido: 21/02/2020

Aceptado: 10/03/2020

## Introducción

El cáncer de pulmón continúa siendo la primera causa de muerte por cáncer en el mundo.<sup>(1)</sup>

El 85 % de todas las neoplasias malignas de pulmón están representada por el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El 70 % de los pacientes con CPCNP se diagnostican en estadios avanzados, y un 24 % cuando existe diseminación a ganglios linfáticos regionales.<sup>(2)</sup>

Durante años la quimioterapia basada en la administración combinada con dobletes de sales de platino ha sido el tratamiento de primera opción para la mayoría de los pacientes con CPCNP en estadios avanzados. Para las líneas subsiguientes de tratamiento se recomienda utilizar regímenes de monoquimioterapia. No obstante, el pronóstico de los pacientes en ésta terapéutica continúa siendo pobre, con una mediana de supervivencia de 10 meses en el escenario metastásico.<sup>(2,3)</sup>

Investigaciones recientes, donde se ha estudiado la expresión génica y se ha analizado el espectro de mutaciones en CPCNP, han identificado la presencia de una serie de alteraciones moleculares tales como la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés), el reordenamiento genético de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), el reordenamiento de ROS1, la mutación de KRAS y de BRAF entre otras.<sup>(4)</sup> Las alteraciones han podido ser asociadas a características clínico patológicas bien definidas y han posibilitado diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a las dianas moleculares.

El reordenamiento genético de ALK en células tumorales de pacientes con CPCNP se describió en 2007. Este se ha reportado en un 3-7 % de los CPNCP y define a un subtipo molecular diferente de pacientes con características clínicas y patológicas que la distingue del resto.<sup>(5,6,7)</sup>

El descubrimiento fue seguido de un rápido desarrollo de moléculas terapéuticas que ha propiciado la existencia de tres generaciones de fármacos inhibidores de ALK, marcando una nueva etapa en el tratamiento de este tipo de tumores. En este artículo tiene como objetivo hacer una revisión del desarrollo y la evolución de la terapia anti-ALK para el tratamiento de pacientes con CPCNP, ALK positivos.

### **Biología Molecular**

La proteína de fusión ALK fue originalmente identificada en la década del 1990, como una proteína hiperfosforilada de 80kDa protooncogénica, en pacientes con Linfoma Anaplásico de Células Grandes con un reordenamiento cromosómico debido a la translocación (2;5).<sup>(8,9)</sup>

El gen ALK está localizado en el cromosoma 2 y codifica para un receptor de tirosina quinasa.<sup>(8,10)</sup> El patrón de expresión sugiere que ALK desempeña un papel en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) durante el período embrionario; pero esta proteína quinasa no se expresa en el tejido pulmonar normal.<sup>(8,11,12)</sup>

En el CPNCP, este reordenamiento genético, ya sea por inversiones o translocaciones en el cromosoma 2, producen el oncogén de fusión ALK-EML-4, en el que el dominio de tirosina quinasa, queda bajo el control de un gen diferente que conduce a la activación constitutiva e independiente del ligando de la tirosina quinasa.<sup>(12,13)</sup> El punto de ruptura del gen ALK se sitúa en el exón 20, pero el punto de ruptura del gen EML-4 es variable, por lo que se generan diferentes variantes de la proteína de fusión. La relevancia clínica de las diversas variantes

de ALK no están todavía esclarecidas, todo indica que no existen grandes diferencias en cuanto a las características basales, pero si pueden tener un significado tanto, en pronóstico con diferentes patrones de respuesta al tratamiento y de progresión, así como, implicación en los mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas.<sup>(14,15)</sup>

La acción efectora de ALK incluye la activación de importantes vías de señalización celular como la vía Ras/Mek/Erk), PI3K/AKT y JAK3 – STAT3. Estas vías han sido ampliamente estudiadas en el contexto del linfoma anaplásico mediante la fusión NPM – ALK. De forma general la activación de la vía Ras/Mek/Erk induce la proliferación celular, mientras que la activación de la vía PI3K/AKT/ y JAK3- STAT3 son importantes para la supervivencia de la célula y los cambios en el citoesqueleto. Sin embargo, las diferentes fusiones de ALK pueden activar de forma distinta estas vías, EML4 – ALK como NPM transmiten su señal a través de Erk y PI3K. La inhibición farmacológica de EML4 – ALK que usa inhibidores de tirosina quinasa (TKIs por sus siglas en inglés) actúa regulado de forma negativa las vías Ras/Mek/Erk and PI3K/Akt y conduce a la muerte celular por apoptosis.<sup>(16,17,18,19)</sup>

### **Consideraciones clínico patológicas**

La sobreexpresión de ALK esta asocia a características clínico patológicas específicas, tales como, aparecer más frecuente en pacientes jóvenes (mediana de edad de 52 años), no fumadores e histología de adenocarcinoma.<sup>(20,21)</sup> Sin embargo, la translocación es más frecuente en subtipos de adenocarcinomas con patrones célula de anillo de sello, cribiforme, y acinar. Se ha descrito que puede coexistir con mutaciones de EGFR, pero es infrecuente. Se asocia a la presencia de metástasis cerebrales tanto, en el momento del diagnóstico como durante la evolución de la enfermedad.<sup>(21,22,23,24)</sup>

## **Métodos de determinación de la mutación de ALK**

### **Técnica de Inmunohistoquímica**

Constituye un método rápido y costo-efectivo. Permite la valoración de la arquitectura y las características histopatológicas del tumor. Existen diversos anticuerpos para la determinación como, D5F3 (Ventana), 5 A4 (DAKO), ALK1 (DAKO) y AntiALK (Origene), pero el anticuerpo más utilizado para la determinación de ALK es el D5F3.<sup>(21,25)</sup>

### Técnica de FISH

La Hibridación in situ con fluorescencia (FISH por sus siglas en inglés) es una técnica fiable, que raramente presenta resultados equívocos. Tiene elevada dependencia de una preparación e interpretación adecuada, y un costo más elevado. Para dar un resultado positivo, se deben observar señales rojas y verdes en más del 15 % de células tumorales y hay que valorar un mínimo de 50 células tumorales. Presenta un tiempo de valoración mayor y se necesita mayor cantidad de muestra de tejido en comparación con la Inmunohistoquímica.<sup>(21,26)</sup>

Existen otros métodos de determinación de la sobreexpresión del gen de fusión, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), mediante la cual se puede determinar la variante de mutación pero, no constituye un estándar para su determinación.<sup>(27)</sup> Otro de los métodos efectivos que permite el diagnóstico es, mediante la secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés), pero aún no es un método validado para la práctica clínica diaria.<sup>(28)</sup>

## Desarrollo clínico

Las terapias dirigidas a alteraciones a dianas moleculares cambiaron el estándar terapéutico en los pacientes con CPNCP avanzado. Posterior al 2007, en el que se describió el reordenamiento genético ALK – EML4 en el cáncer de pulmón, y los primeros resultados publicados con la terapia dirigida en el año 2010, se han desarrollado 3 generaciones de fármacos inhibidores del dominio de tirosina quinasa de ALK.<sup>(29,30,31)</sup> El enfoque de esta rápida evolución farmacológica es con el objetivo de bloquear la resistencia adquirida, obtener mayor eficacia y lograr aumentar la supervivencia de los pacientes.<sup>(32,33,34)</sup> En la tabla 1 se enumeran un grupo de fármacos con actividad antiALK, su acción sobre otras dianas y su estatus de aprobación.

**Tabla 1-** Fármacos de 1ra, 2da y 3ra generación para el tratamiento de pacientes con reordenamiento ALK – EML4

Fármaco Inhibidor	ALK	ROS1	Aprobación	Otras dianas moleculares
Crizotinib	Si	Si	1ra Línea ALK+	MET
Ceritinib	Si	Si	1ra y 2da Línea ALK+	-
Alectinib	Si	No	1ra y 2da Línea ALK+	-
Brigatinib	Si	Si	1ra y 2da Línea ALK+	EGFR
Lorlatinib	Si	Si	2da y 3ra Línea ALK+	
Entrectinib	Si	Si	1ra Línea en NTRAK mutado	NTRAK
Ensartinib	Si	Si	Investigación	MET, ABL, Axl, EPHA2, LTK, SLK
Ropotrectinib	Si	Si	Investigación	NTRAK

## Primera generación de terapia anti – ALK

### Crizotinib

El crizotinib es una pequeña molécula de administración oral, es un inhibidor potente, selectivo y competitivo del ATP, de ALK, c-MET y ROS1. Inicialmente fue desarrollado como un inhibidor altamente selectivo de la amplificación o mutación de MET. En el estudio fase I PROFILE 1001, durante el escalado de dosis, se descubre el reordenamiento genético ALK-EML4. Se realizó el análisis de la mutación y se reclutó la cohorte ALK +. La tasa de respuesta objetiva (TRO) para dicha cohorte fue de 57 %, con una supervivencia libre de progresión (SLP) estimada a los 6 meses de 72 %.<sup>(35,36)</sup>

En el ensayo clínico fase II, PROFILE 1005, se incluyeron 261 pacientes con tumores ALK+ previamente tratados con más de una línea de quimioterapia, y metástasis a distancia controladas, a recibir crizotinib. La TRO fue de 60 % (CI 95 %, 53,6 – 65,9), con una mediana de duración de la respuesta 10.5 meses (CI 95 %, 8,1-12,4) y una SLP de 8,1 meses (CI 95 %, 6,8 – 9,7).<sup>(37)</sup>

En el estudio fase III PROFILE 1007, se incluyeron 347 pacientes en etapas localmente avanzadas o metastásica, y se aleatorizaron a recibir tratamiento con crizotinib vs quimioterapia de segunda línea con docetaxel o pemetrexed. El objetivo principal de este estudio fue la SLP. La TRO fue de 65 % en el brazo de estudio vs 19,5 % en el brazo control, diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). La SLP fue estadísticamente superior para el crizotinib de 7,7 vs 3,3 meses ( $p < 0,0001$ ) HR= 0,49 (CI 95 %, 0,37 – 0,64).<sup>(38)</sup>

El PROFILE 1014, fue el ensayo clínico fase III, donde se evaluó el tratamiento con crizotinib en primera línea comparado con la quimioterapia basada en sales de platino/pemetrexed, el objetivo principal fue la SLP. Fue un estudio positivo, con resultados de SLP de 10,9 vs 7,0 meses a favor de crizotinib, HR 0,45 (CI 95 %, 0,35 – 0,60,  $p < 0,0001$ ), y se demostró una mayor SLP en pacientes no tratados previamente con quimioterapia. La mediana de supervivencia global (SG), no fue alcanzada para el brazo crizotinib (CI 95 %, 45,8 – No alcanzado), y para la quimioterapia fue de 47,5 meses (CI 95 %, 32,2 – No alcanzado), con una probabilidad de supervivencia global a los 4 años de 56 % con crizotinib (CI 95 %, 48,3 – 64,1%) y 49,1 % (CI 95 %, 40 %-57,1 %) con la quimioterapia. No hubo diferencias estadísticamente significativas en SG, entre ambos brazos de tratamiento, HR 0,76 (CI 95%, 0,548 – 1,053  $p = 0,0978$ ), pero se debe tener en cuenta, que en este estudio hubo cruzamiento de pacientes, y el 84,2 % de los pacientes que progresaron a quimioterapia, recibieron tratamiento con crizotinib. Hoy se recomienda el tratamiento con crizotinib como primera línea en aquellos pacientes ALK positivos.<sup>(39,40)</sup> Los eventos adversos más frecuentemente reportados, asociados al tratamiento con crizotinib son: náuseas, vómitos, diarrea, edema periférico, trastornos visuales y hepatotoxicidad, también se ha reportado una disminución de los niveles de testosterona.<sup>(40,41)</sup>

## **Segunda generación de terapia anti-ALK**

### **Ceritinib**

El ceritinib es una pequeña molécula de administración oral, inhibidor potente de la Tirosin Kinasa de ALK. En los análisis enzimáticos, el ceritinib se determinó que es 20 veces más potente que el Crizotinib. A diferencia de este, el ceritinib no inhibe la actividad quinasa de MET, en ensayos preclínicos el ceritinib demostró, una marcada actividad antitumoral en modelos murinos tanto sensibles como resistente a Crizotinib.<sup>(42,43)</sup> En ensayos clínicos fase I y fase II el ASCEND-1 y ASCEND-2 respectivamente, se demostró que con la administración de ceritinib a 750 mg/día en aquellos pacientes vírgenes de tratamiento con inhibidores de ALK y que progresaron a múltiples líneas de quimioterapia se lograba un efecto antineoplásico elevado y en ambos estudios se registraron medianas de SLP de 18.4 meses.<sup>(44,45)</sup>

En el ensayo clínico fase III ASCEND-4, se comparó ceritinib vs quimioterapia basada en sales de platino/pemetrexed en pacientes vírgenes de tratamiento. El objetivo principal fue



la SLP. Se incluyeron 376 pacientes y se distribuyeron en dos brazos de tratamiento, 189 pacientes recibieron ceritinib y 187 pacientes recibieron quimioterapia. La SLP fue de 16,6 vs 8.1 meses HR = 0,55 (CI 95 %, 0,42- 0,73)  $p < 0,001$ . Basado en estos resultados, se obtuvo registro como terapia de primera línea.<sup>(46)</sup>

En el estudio fase III ASCEND-5, se comparó ceritinib vs quimioterapia de segunda línea utilizándose docetaxel o pemetrexed. Se incluyeron 231 pacientes ALK positivos que progresaron a tratamiento de primera línea con crizotinib o dobles de platino y se aleatorizaron 1:1, 115 pacientes en el brazo de tratamiento y 116 en el brazo de quimioterapia. Se logró una SLP de 5,4 meses vs 1,0 mes HR 0,45 (95 % CI: 0,36 – 0,67)  $p < 0,001$ . Este fármaco constituye una terapia estándar no solo en primera, sino, en segunda línea después de la progresión al crizotinib.<sup>(47)</sup>

Se debe destacar que el ceritinib es el fármaco que mayor perfil de toxicidad presenta entre los fármacos anti ALK. Dentro de los eventos adversos frecuentemente reportados se encuentran vómitos, diarrea, náuseas, pérdida de peso, y hasta un 34 % de los pacientes pueden presentar hepatotoxicidad grado 3.<sup>(46)</sup>

### Alectinib

El alectinib es un potente inhibidor de la proteína tirosina quinasa ALK y con actividad sobre numerosas mutaciones de resistencia al crizotinib. A diferencia del crizotinib, el alectinib si penetra en el SNC debido a que esta molécula no es un sustrato de la Glicoproteína – P (Pg-P por sus siglas en inglés) la cual es una importante proteína transportadora de membrana, en la barrera hemato - encefálica. Estas propiedades le confieren al alectinib, una actividad significativa en la enfermedad metastásica en SNC.<sup>(48)</sup> En el estudio fase II, se incluyeron 138 pacientes, que progresaron a crizotinib o a primera línea con quimioterapia. La TRO fue del 50 % (CI 95 %, 41 % - 59 %), y la mediana de duración de la respuesta fue de 11,2 meses. La mediana de SLP de los 138 pacientes fue de 8,9 meses (CI 95 %, 5,6 – 11,3 meses), con una tasa de control de la enfermedad en SNC de 83 % (95 % CI, 74 % - 91 %). De 23 pacientes con metástasis cerebrales, que no recibieron radioterapia holocraneal, el 43 % de ellos, presentaron respuesta completa, destacándose así, su actividad intracraneal.<sup>(49)</sup> En el estudio fase III ALEX, se comparó alectinib vs crizotinib, en pacientes vírgenes de tratamiento. Se incluyeron 303 pacientes en dos brazos de tratamiento, 152 pacientes en el brazo de tratamiento con alectinib y 151 pacientes en el brazo control. A los 12 meses, la tasa de SLP para el brazo de alectinib fue 68 % (CI 95 %, 61,0 – 75,9) vs 48,7 % (CI 95 %



40,4 – 56,6) en el brazo de crizotinib, HR= 0,47 (CI 95 %, 0,34 – 0,65) diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A los 2 años de tratamiento la SLP en pacientes con metástasis cerebrales medibles no fue alcanzada para alectinib y resultado de 7,4 meses para crizotinib, (HR 0,40,  $p = 0,0001$ ), y en aquellos pacientes que presentaban lesiones no medibles fue no alcanzada para alectinib frente a 14,8 meses para crizotinib (HR = 0,51,  $p = 0,0024$ ). El Alectinib presentó una disminución de riesgo acumulado a la progresión a SNC de 41 % vs 9,4 % en crizotinib.<sup>(50)</sup>

Alectinib es un fármaco bien tolerado, los eventos adversos más frecuentes son náuseas, vómito, diarrea y edema periférico.<sup>(50)</sup>

En una actualización de los resultados de ALEX, la mediana de SLP fue más prologada en los pacientes que recibieron alectinib, de 34,8 meses frente 10.9 meses con crizotinib. Estos resultados le confirieron el registro como nuevo estándar en primera línea.<sup>(51)</sup>

### Brigatinib

El brigatinib es un inhibidor de tirosina quinasa que se administra de forma oral, con un amplio espectro preclínico contra una variedad de mutaciones de resistencia, para crizotinib, ceritinib y alectinib. Actúa inhibiéndose la fosforilación de ALK, ROS1 y EGFR.<sup>(52,53,54)</sup> La aprobación de este fármaco, está basada en el estudio ALTA. En esta investigación se incluyeron 222 pacientes que progresaron a crizotinib y se evaluaron dos dosis en dos brazos de tratamiento. En el brazo A, los pacientes recibieron Brigatinib a dosis de 90 mg, y en el brazo B a 180 mg. Para el brazo A, la TRO fue de 45 % (CI 97 %, 34 % - 56 %), el 71 % de los pacientes presentaban metástasis cerebrales y la TRO intracraneal fue 42 %. La mediana de la SLP fue de 9,2 meses (CI 95 %, 7,4 – 15,6).<sup>(55,56)</sup> En el brazo B la TRO fue de 54 % (CI 97 % 43 % - 65 %). El 67 % de los pacientes presentaban enfermedad secundaria en SNC y la TRO intracraneal fue 67 %. La mediana de la SLP fue de 12,9 meses (CI 95 % 11.1 – No alcanzada).<sup>(55,56)</sup>

Dentro de los eventos adversos más destacados en este fármaco, se ha descrito la hipertensión grado 3 y la neumonía. Debido a esto se ha recomendado un monitoreo de síntomas respiratorios, sobre todo durante la primera semana.<sup>(55)</sup>

En el estudio ALTA1 se comparó Brigatinib vs crizotinib en pacientes vírgenes de tratamiento. La SLP fue superior para Brigatinib que en crizotinib, a los 12 meses fue de 67 % vs 43 % con una HR = 0,49. La TRO intracraneal en los pacientes con lesiones medibles fue de 78 % en el brazo de Brigatinib (CI 95 %, 52 % - 94 %) y en el brazo de crizotinib de

29 % (CI 95 %, 11 % - 52 %). Hoy constituye también, un estándar terapéutico de primera línea.<sup>(57)</sup>

## Tercera generación

### Lorlatinib

Es un inhibido reversible de tirosina quinasa macro cíclico competitivo a ATP, dirigido a ALK y ROS1. Es un potente fármaco, de tercera generación, diseñado para penetrar la barrera hemato-encefálica, y contra mutaciones de resistencia a las generaciones anteriores, incluyéndose ALK Gly1202Arg. Además, es un potente inhibidor de ROS1, su actividad antitumoral ha sido demostrada *in vivo* e *in vitro*, incluyéndose mutaciones de resistencia a ROS1 como Gly2032Arg.<sup>(508,59,60)</sup>

En el estudio fase I/II se incluyeron pacientes tanto ALK+/ ROS1+. Del total de 220 pacientes reclutados en el grupo de ALK+ en una cohorte se agrupó a pacientes vírgenes de tratamiento, y en la otra a aquellos que, habían progresado a crizotinib, alectinib, brigatinib y quimioterapia. Las TRO post - alectinib fue de 40,3 % (CI 95 %, 28,1 % -53 %), con una mediana de SLP de 5,5 meses (CI 95 %, 4,4 – 7,1 meses). Los resultados registrados post-ceritinib fueron una TRO de 42,5 % (CI 95 %, 28,3 % - 57,8 %) y una mediana de SLP de 7,3 meses (CI 95 %, 5 – 11,1 meses). Posterior a brigatinib la TRO fue de 37,5 % (CI 95 %, 8,5 % - 75,5 %) y los datos de SLP no se han publicado.<sup>(61)</sup>

En la actualidad está en curso el estudio CROWN, un ensayo clínico fase III, donde se compara Lorlatinib en primera línea vs crizotinib, todavía no se han publicados los resultados finales, existe reporte de que a los dos años de tratamiento, la mediana de SLP para lorlatinib no ha sido alcanzada.<sup>(62)</sup>

En la tabla 2 se hace un resumen de los resultados de los ensayos clínicos fase III que propiciaron el registro a los diferentes fármacos antiALK en la primera línea del tratamiento de los pacientes con CPCNP ALK positivos.

**Tabla 2-** Sumario de estudios fase III en primera línea de inhibidores de ALK

Estudio	N	Tratamiento	TRO (%)	mSLP (meses)	HR	Log rank p	mSG (meses)
PROFILE 1014	343	Crizotinib	75,0	10,9	0,45	$p < 0,001$	NA
		CDDP/pemetrexed	45,0	7,0			47,5
ASCEND-4	376	Ceritinib	72,5	16,6	0,55	$P < 0,00001$	NA
		CDDP/pemetrexed	26,7	8,1			26,3
ALEX	303	Alectinib	88,9	34,8	0,43	$p < 0,0001$	ND
		Crizotinib	75,5	10,9			ND
ALTA 1	275	Brigatinib	71,0	NA	0,49	$p = 0,0007$	ND
		Crizotinib	60,0	9,8			ND

mSLP (mediana de supervivencia libre de progresión), HR SLP (Hazard Ratio, de la supervivencia libre de progresión), TRO (tasa de respuesta objetiva), NA (no alcanzada). ND (no disponible) mSG (mediana de supervivencia Global).

## Mecanismos de resistencia a inhibidores de ALK

Los mecanismos de resistencia a la terapia dirigida hoy constituyen un foco de estudio, con el objetivo de comprender la biología del tumor, y diseñar terapias que aumenten la supervivencia de los pacientes. Se clasifican en resistencia en el blanco, que son aquellos que están en relación a la diana molecular o dependientes del ALK; y en resistencia fuera de blanco, que son aquellos que se producen por vías diferentes a la diana molecular.<sup>(63,64)</sup> En dependencia del momento de aparición se pueden clasificar en resistencia primaria o intrínseca, o en resistencia secundaria. La resistencia primaria se conoce que está en torno a los 10 % de los pacientes que han recibido crizotinib, y en análisis retrospectivo mediante estudios de secuenciación, se han determinado alteraciones poco comunes como polimorfismos, deleciones y mutaciones preexistentes de ALK.<sup>(32)</sup>

Los mecanismos de resistencia en el blanco, pueden ser por amplificaciones en ALK, o mutaciones de ALK. Se han descrito diversas mutaciones de resistencia secundaria tras el tratamiento, pero no todos los pacientes presentan la misma sensibilidad. Aun así, la existencia de ellas, indica que la vía oncogénica de ALK sigue presente.<sup>(32,65)</sup>

Tras la administración de crizotinib, la mutación de resistencia secundaria más frecuente es la L1196M, los pacientes que presentan esta alteración son sensibles a tratamiento con fármacos de segunda generación. Existen otras alteraciones con menos frecuencia, como, C1156Y, G1269A, I1171T.<sup>(65)</sup>

Al analizar biopsias post-progresión a fármacos de segunda generación, en aquellos que progresaron a alectinib, la mutación de resistencia más frecuente fue la G1202R, la

conformación estructural de esta aberración no está disponible, sin embargo, se especula que ocurre una delección de la glicina de la posición de 1202 que se sustituye por el ácido aspártico de la posición 1203, provocándose una ruptura de la unión entre el inhibidor de la tirosina quinasa y el dominio ALK, por consiguiente mantiene la fosforilación, activándose las vías de señalización molecular y permite la supervivencia y la proliferación de la célula tumoral. Otras de las mutaciones que se han descrito, han sido I1171T/S8 y V1180L.<sup>(32,66)</sup> Tras progresión a ceritinib, también se ha descrito la mutación G1202R, y otras como, la F1174C/L que influye en la cadena carboxilo terminal y establece una conformación activa que aumenta la afinidad entre la unión del ATP y ALK.<sup>(32,67)</sup>

Como parte de los mecanismos de resistencia fuera de blanco, se activan vías oncogénicas alternativas, que son mediadoras de las señales de la supervivencia de la célula tumoral tales como la vía de EGFR, KIT, factor de receptor de insulina (IGF-1R por sus siglas en inglés), factor de crecimiento de hepatocito (HGFR por sus siglas en inglés). También se incluyen otros mecanismos como la transición epitelio mesénquima y la dinámica del microambiente tumoral. Desafortunadamente diferentes mecanismos pueden coexistir en un mismo paciente.<sup>(68)</sup>

Otro de los mecanismos de resistencia fuera de blanco, es la transformación a carcinoma de células pequeñas, el mecanismo exacto por el cual ocurre se desconoce, pero se ha postulado que la transformación de adenocarcinoma a carcinoma de células pequeñas, involucra genes supresores de tumor como, Rb1 y p53. En los pacientes que presentan estas alteraciones, se ha determinado la positividad de ALK mediante IHQ, FISH y NGS, incluso después de la transformación.<sup>(69)</sup> La transformación se ha descrito en progresiones a fármacos de primera y segunda generación, y una de las hipótesis que se han formulado es que la inactivación de Rb1 y p53 identificada al diagnóstico ofrece mayor riesgo de transformación a carcinoma de células pequeñas.<sup>(34)</sup>

### **Secuenciación del tratamiento**

En las guías de diagnóstico y tratamiento para aquellos pacientes que presenten enfermedad localmente avanzada y avanzada y sean ALK+, el tratamiento de primera línea se debe realizar con un inhibidor de ALK. Existen cuatro fármacos aprobados en primera línea (alectinib, ceritinib, crizotinib y brigatinib) y la decisión terapéutica está basada en los resultados basados en eficacia tanto local como en SNC, perfil de seguridad y disponibilidad. Después de la progresión, el tratamiento de segunda línea está en dependencia del fármaco,

utilizado previamente. Lo ideal es la rebiopsia y la determinación de la resistencia, pero, aunque no se pueda determinar en todos los pacientes, está demostrado que el tratamiento de segunda línea con alectinib, ceritinib o brigatinib es superior a la quimioterapia con docetaxel o pemetrexed, en cuanto a tasas de respuesta y supervivencia<sup>(70)</sup> En la tabla 3 se resume la actividad de diferentes fármacos inhibidores de ALK utilizados como línea terapéutica posterior al fallo de crizotinib. Después del tratamiento con fármacos de primera y segunda generación se han estimado una mediana de SG de 7,5 años, lo cual constituye una evolución significativa para el tratamiento de pacientes avanzados con CPNCP.<sup>(71)</sup>

**Tabla 3-** Sumario de actividad de inhibidores de ALK en pacientes pre-tratados con crizotinib

Fármaco	Ensayo clínico	n	TRO (%)	mSLP (meses)
Ceritinib	Fase I ASCEND -1		56,0	6,9
	Fase II ASCEND -2	178	38,6	5,7
	Fase III ASCEND-5	231	39,1	5,4
Alectinib	Fase I/II AF-002JG	47	55,0	NA
	Fase II NP28761	87	52,0	8,2
	Fase II NP28673	138	50,0	8,9
	Fase III ALUR	107	37,5	9,6
Brigatinib	Fase I/II	222	55,0	15,6
Lorlatinib	Fase I	54	46,0	ND
	Fase II	270	69,0	ND

mSLP (mediana de supervivencia libre de progresión), TRO (tasa de respuesta objetiva) ND (no disponible).

## Consideraciones finales

El descubrimiento del reordenamiento genético ALK-EML4, cambió el estándar terapéutico del CPCNP en los pacientes positivos de la mutación. Existen tres generaciones de fármacos que han demostrado superioridad a la quimioterapia, tanto en primera como en segunda línea y que han prologándola supervivencia de este grupo de pacientes de manera significativa.

## Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2018 [28/12/2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>

2. Molina JR, Yang P, Stephen D, Cassivi S, Steven E, Schild A, *et al.* Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, risk factors, treatment and survival. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584-94.
3. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, *et al.* Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4285-91.
4. Villalobos P, Wistuba II. Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31:13-29. Disponible en: [https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(16\)30120-4/abstract](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(16)30120-4/abstract)
5. Yoshida T, Oya Y, Tanaka K, Shimizu J, Horio Y, Kuroda H, *et al.* Differential crizotinib response duration among ALK fusion variants in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3383-3389.
6. Ganior JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, *et al.* Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in *ALK* -Rearranged Lung Cancer. *AACR.* 2016;6(10):1118-33.
7. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-77.
8. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, *et al.* Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science.* 1994;263:1281-4.
9. Shiota M, Nakamura S, Ichinohasama R, Abe M, Akagi T, Takeshita M, *et al.* Anaplastic large cell lymphomas expressing the novel chimeric protein p80NPM/ALK: a distinct clinicopathologic entity. *Blood.* 1995;86:1954-60.
10. Iwahara T, Fujimoto J, Wen D, Cupples R, Bucay N, Arakawa T, *et al.* Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system *Oncogene.* 1997;14:439-49.
11. Pulford K, Morris SW, Turturro F. Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer. *J Cell Physiol.* 2004;199:330-58.
12. Halberg B, Palmer RH. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer.* 2013;13:685-700.

13. MacDermontt U, Iafrate AJ, Gris NS, Shioda T, Classon M, Maheswaran S, *et al.* Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res.* 2008;68:3389-95.
14. Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciadiello F, *et al.* ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer treat Rev.* 2014;40:300-6.
15. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46:1773-80.
16. Moss YP, Wood A, Maris JM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5609-14.
17. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ, *et al.* EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4275-83.
18. Rossi A. Alectinib for ALK-positive non-small-cell lung cancer. Expert review of clinical pharmacology. 2016;9:1005-13.
19. Schaefer ES, Baik C. Proactive management strategies for potential gastrointestinal adverse reactions with ceritinib in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. *Cancer management and research.* 2016;8:33-8.
20. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Solomon B, *et al.* Clinical features and outcomes of patients with non-small cell lung cancer who harbor EMLA4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247-53.
21. Lazzari C, Spitaleri G, Catania C, Barberis M, Noberasco C, Santarpia M, *et al.* Targeting ALK in patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Biology, diagnostic and Therapeutic options. *Critical Rew in Oncol/Hematol.* 2014;89:358-65.
22. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, *et al.* EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2008;3:13-7.
23. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, *et al.* EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology and young onset. *Mod Pathol.* 2009;22:508-15.
24. Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, *et al.* The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer.* 2009;115(8):1723-33.



25. Selinger CI, Rogers TM, Russell PA, O'Tolle S, Yip P, Wright GM, *et al.* Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma: a multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Mod Pathol.* 2013;26:1545-53.
26. Heuckmann JM, Balke-Want H, Malchers F, Peifer M, Sos ML, Koker M, *et al.* Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants. *Clin Cancer Res.* 2012;1:4682-90.
27. 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:321-346.
28. Clavé S, Rodon N, Pijuan L, Díaz O, Lorenzo M, Rocha P, *et al.* Next-generation sequencing for *ALK* and *ROS1* Rearrangement Detection in Patients with Non-small-cell Lung Cancer: Implications of FISH-positive Patterns. *Clin Lung Cancer.* 2019;20:e421-9.
29. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada Shuji, Yamashita Y, Shunpei I, *et al.* Identification of the transforming EML4- ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561-6.
30. McCusker MG, Russo A, Scilla KA, Mehra R, Rofo C. How I treat ALK-positive non-small cell lung cancer. *ESMO Open.* 2019;4:524.
31. Sai-Hong Ignatius O. Further Advances in the management of Anaplastic Lymphoma Kinase - Mutated Non Small - Cell Lung Cancer. *JCO.* 2017;71:5904-9.
32. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, *et al.* Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer *Cancer Discov.* 2016;6:1118-33.
33. Bayliss R, Choi J, Fennell DA, Fry AM, Richards MW. Molecular mechanisms that underpin EML4-ALK driven cancers and their response to targeted drugs. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:1209-24.
34. Ou SI, Lee TK, Young L, Fernandez -Rocha MY, Pavlick D, Schrock AB, *et al.* Dual occurrence of ALK G1202R solvent front mutation and small cell lung cancer transformation as resistance mechanisms to second generation ALK inhibitors without prior exposure to crizotinib. Pitfall of solely relying on liquid re-biopsy? *Lung Cancer.* 2017;106:110-14.

35. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:1693-703.
36. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Gracia M, Fox SB, *et al.* Activity and safety of crizotinib in patients with ALK positive non-small cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol.* 2012;13:1011-9.
37. Kim D, Ahn M, Yang P, Liu X, De Pas T, Crinò L, *et al.* Updated results of a global Phase II study with crizotinib in advanced ALK positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 9):ix402.
38. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinò L, Ahn MJ, *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;25:2385-94.
39. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakawama K, Mekhail T, *et al.* First line crizotinib *versus* chemotherapy in ALK - positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-77.
40. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, *et al.* Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;77:4794-806.
41. Weickhardt AJ, Rothman MS, Salian-Mehta S, Kiseljak VK, Oton AB, Doebele RC, *et al.* Rapid onset hypogonadism secondary to crizotinib use in metastatic non small cell lung cancer. *Cancer.* 2012;118:5302-9.
42. Li N, Michellys PY, Kim S, Culazzo AM, Li J, Kasibhatla S, *et al.* Activity of a potent and selective phase I ALK inhibitor LDK378 in naive and crizotinib resistant preclinical tumor models. Proceedings of the AACR-NCI-EORTC International Conference: Molecular Targets and Cancer Therapeutics; San Francisco, CA. Philadelphia (PA): AACR; *Mol Cancer Ther.* 2011;10(11Suppl): Abstract nr B232.
43. Marsilje TH, Pei W, Chen B, Chen B, Lu W, Uno T, *et al.* Synthesis, structure-activity relationships and *in vivo* efficacy of the novel potent and selective anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor LDK378 currently in phase 1 and 2 clinical trials. *J Med Chem.* 2013;56:5675-90.
44. Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQM, Camidge DR, *et al.* Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:452-63.

45. Felip E, Orlov S, Park K, Yu C, Tsai C, Nishio M, *et al.* Phase 2 study of ceritinib in ALK<sup>i</sup> naïve patients (pts) with ALK-rearranged (ALK<sup>+</sup>) non-small cell lung cancer (NSCLC): whole body responses in the overall pt group and in pts with baseline brain metastases (BM). *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 6): abstract 1208O.
46. Soria JC, Tan DS, Chiari R, Wu YL, Paz - Ares L, Wolf J, *et al.* First -line ceritinib versus platinum - based chemotherapy in advanced ALK - rearranged non- small lung cancer (ASCEND-4): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;17:30123-36.
47. Shaw AT, Kim TM, Crio L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, *et al.* Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK rearranged non - small - cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomized, controlled, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:874-86.
48. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, *et al.* Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:1119-28.
49. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, *et al.* Alectinib in crizotinib - refractory ALK- Rearranged Non- Small - Cell Lung Cancer: Phase Global Study. *JCO.* 2016;33: 9443-54.
50. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, *et al.* Alectinib vs crizotinib in untreated ALK positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377: 29-38.
51. Camidge DR, Dziadziuszko R, Perters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, *et al.* Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14:1233.
52. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of acquired resistance to ALK inhibitors and the rationale for treating ALK-positive lung cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):763-83.
53. Zhang S, Anjum R, Squillace R, Nadworny S, Zhou T, Keats J, *et al.* The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in preclinical models. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5527-38.
54. Rivera VM, Wang F, Anjum R, Zhang S, Squillace RM, Keats J, *et al.* Abstract 1794: AP26113 is a dual ALK/EGFR inhibitor: characterization against EGFR T790M in cell and mouse models of NSCLC. *Cancer Res.* 2014;72:1794-94.

55. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, Reackamp KL, Hansen KH, Kim SW, *et al.* Brigatinib in patients with crizotinib - refractory ALK positive non - small - cell lung cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:2490- 8.
56. Camidge DR. Brigatinib in crizotinib - refractory ALK + NSCLC: central assessment and update from ALTA, a pivotal randomized phase 2 trial. *World Conference on Lung Cancer;* 2016.
57. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang CH, Han JY, Lee JS, *et al.* Brigatinib vs Crizotinib in ALK-positive Non - Small - Cell Lung Cancer. *N Engl Med.* 2018;379:2027-39.
58. Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, Brooun A, Burke BJ, Collins MR, *et al.* Discovery of (10R)-7- amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17 tetrahydro-2H-8,4- (m etheno)pyrazolo[4,3-h] [2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broadspectrum potency against ALK-resistant mutations. *J Med Chem.* 2014;57:4720-44.
59. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, *et al.* PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell.* 2015;28:70-81.
60. Zou HY, Li Q, Engstrom LD, West M, Appleman V, Wong KA, *et al.* PF-06463922 is a potent and selective next-generation ROS1/ALK inhibitor capable of blocking crizotinib-resistant ROS1 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:3493-98.
61. Besse B, Solomon BJ, Felip E, Bauer TM, Ou SH, Soo RA, *et al.* Lorlatinib with previously treated ALK+ advanced non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl 15):Abstract 9032.
62. Farrera R, Mezquita L, Besse B. Progress in the Management of Advanced Thoracic Malignancies in 2017. *Thorac Oncol.* 2018;13(3):301- 22.
63. Gainor JF, Shaw AT. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3987-96.
64. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, *et al.* Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK rearranged lung cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4:120-17.

65. Zhang S, Wang F, Keats J, Zhu X, Ning Y, Wardwell SD, *et al.* Crizotinib- resistant mutants of EML4-ALK identified through an accelerated mutagenesis screen. *Chem Biol Drug Des.* 2011;78:999-1005.
66. Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman EL, Khan TM, Gainor JF, *et al.* Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5686-96.
67. Katayama R. Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer. *Cancer Sci.* 2018;109:572-80.
68. Isozaki H, Takigawa N, Kiura K. Mechanisms of acquired resistance to ALK inhibitors and the rationale for treating ALK-positive lung cancer. *Cancers (Basel).* 2015;7(2):763-83.
69. Fujita S, Masago K, Katakami N, Yatabe Y. Transformation to SCLC after treatment with the ALK inhibitor alectinib. *J Thorac Oncol.* 2016;11:e67-72.
70. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. 2019 [28/11/2019];1. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#nsc](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#nsc)
71. Diruisseau M, Besse B, Cadranel G. Overall survival with crizotinib and next generation ALK inhibitors in ALK - positive non - small - cell lung cancer (IFCT -1302): A French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget.* 2017;8:21903-17.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Diana Laura Páramo González:* Concepción del artículo, selección de la bibliografía, revisión de la bibliografía, redacción del artículo.

*Yoanna Ivette Flores Vega:* Selección de la bibliografía, revisión de la bibliografía, redacción del artículo.

*Elías Antonio Gracia Medina:* Selección de la bibliografía, revisión de la bibliografía, redacción del artículo, revisión crítica del artículo.