

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

“Experiencia en el uso de alectinib en primera o segunda línea en el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, con reordenamientos en el gen ALK, en pacientes evaluados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, México, San Juan de Dios, Max Peralta y San Vicente de Paul en el periodo de enero 2019 a enero 2025”

Miriam Fallas Ramírez
Sustentante

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades Médicas para optar por el grado y título de Especialista de Oncología Médica

Dedicatoria

A Dios, por poner sus sueños en mi corazón y por ayudarme a alcanzarlos.

A mi mamá, mi mayor ejemplo de esfuerzo, dedicación y resiliencia. Este camino no hubiera sido igual sin su apoyo y comprensión.

A mi papá, mi gran soporte y consejero. Mucho de lo que he podido lograr es gracias a él.

A mis amigos y compañeros, quienes entre risas, lágrimas y amor han hecho este camino más sencillo. Ha sido un honor coincidir en esta vida.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la comisión del Programa de Estudios de posgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar por el título de Especialista en Oncología Médica.

Firmado digital

Dra. Silvia Alfaro Cartín
Médico Especialista en Oncología Médica
Tutora académica

Dr. Luis Corrales Rodríguez
Médico Especialista en Oncología Médica
Lector

Dra. Melissa Juárez Villegas
Médico Especialista en Oncología Médica
Coordinadora Nacional del Programa de Posgrado en Oncología Médica

Dra. Miriam Fallas Ramírez
Sustentante

San José, Costa Rica

11 de abril del 2026

A quien interese:

Yo Graciela Gutiérrez Jiménez, portadora de la cedula número 1-1675-0982, graduada de la Universidad de Costa Rica en el bachillerato en Filología Clásica, carné Colypro 102700, doy fe de que revisé el trabajo “Experiencia en el uso de alectinib en primera o segunda línea en el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, con reordenamientos en el gen ALK, en pacientes evaluados en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, México, San Juan de Dios, Max Peralta y San Vicente de Paul en el periodo de enero 2019 a enero 2025” de Miriam Fallas Ramírez para optar por el grado y título de Especialista de Oncología Médica. Revisé y corregí lo referente a estructura, ortografía, coherencia y cohesión, entregué una versión revisada en formato de Word, cualquier cambio realizado posterior a mi entrega queda fuera de mi responsabilidad profesional. Se despide atentamente, Graciela Gutiérrez Jiménez.

1-1675-0982

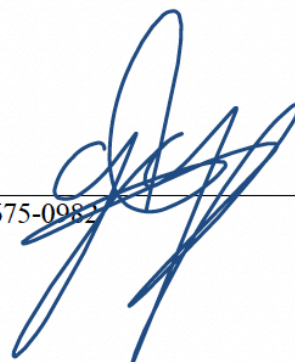


Tabla de contenido

Portada.....	1
Dedicatoria.....	2
Lista de abreviaturas.....	6
Marco teórico.....	7
A. Epidemiología.....	7
B. Evolución del tratamiento del CPCNP avanzado.....	8
C. Biología molecular de ALK.....	9
D. Perfil clínico del paciente ALK positivo.....	11
E. Métodos diagnósticos.....	12
F. Transformación del tratamiento del CPCNP ALK positivo.....	14
G. Perfil de seguridad de alectinib.....	16
H. Rol actual de alectinib en el contexto terapéutico moderno.....	17
Planteamiento de investigación.....	17
A. Justificación.....	17
B. Pregunta de investigación.....	17
C. Objetivo general.....	18
D. Objetivos específicos.....	18
Metodología de investigación.....	18
A. Criterios de inclusión.....	18
B. Criterios de exclusión.....	19
C. Variables.....	19
D. Diseño del protocolo.....	20
E. Análisis estadístico.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	27
Conclusión.....	29
Limitaciones del estudio.....	30
Recomendaciones.....	30
Bibliografía.....	31

Índice de figuras

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global.....	24
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión.....	25

Índice de tablas

Tabla 1. Características generales de la cohorte de pacientes.....	22
Tabla 2. Distribución de pacientes por estadio clínico, histología y tratamiento.....	23
Tabla 3. Distribución de pacientes fallecidos.....	25
Tabla 4. Sitios de metástasis.....	24
Tabla 5. Sitios de progresión.....	26
Tabla 6. Efectos adversos.....	27

Lista de abreviaturas

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
CCF: Comité Central de Farmacoterapia
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CEC: Comité Ético Científico
CONIS: Consejo Nacional de Investigación
CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas
CPK: Creatinfosfoquinasa
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
EDUS: Expediente Digital Único en Salud
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EML4: Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like 4
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
FISH: Hibridación fluorescente in situ
GLOBOCAN: The Global Cancer Observatory
HM: Hospital México
HR: Hazard ratio
HCG: Hospital Calderón Guardia
HSJD: Hospital San Juan de Dios
HMP: Hospital Max Peralta
HSVP: Hospital San Vicente de Paúl
IARC: International Agency for Research on Cancer
IHQ: Inmunohistoquímica
MG: Miligramos
NGS: Secuenciación de próxima generación (derivado del inglés “Next generation sequencing”)
SG: Supervivencia global
SNC: Sistema nervioso central
SLP: Supervivencia libre de progresión
TKIs: Inhibidores de la tirosina quinasa

Marco teórico

A) Epidemiología

El cáncer de pulmón continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. De acuerdo con las estimaciones más recientes del proyecto GLOBOCAN 2022, coordinado por la International Agency for Research on Cancer (IARC), en 2022 se diagnosticaron aproximadamente 2.48 millones de nuevos casos de cáncer de pulmón, lo que representa cerca del 12,4 % de todos los diagnósticos de cáncer a nivel global. Esto lo posiciona como el cáncer más frecuentemente diagnosticado a nivel mundial, por encima de mama, colorrectal y próstata (1). Asimismo, esta neoplasia continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer en el mundo, con aproximadamente 1.8 millones de fallecimientos anuales, lo que corresponde a cerca del 18,7 % de todas las muertes por cáncer, ocupando el primer lugar en mortalidad oncológica global (1,2).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) constituye aproximadamente el 85 % de todos los casos de cáncer pulmonar, siendo el subtipo histológico predominante (3). Dentro de este grupo, el adenocarcinoma representa actualmente la forma más frecuente, seguido por el carcinoma escamoso y el carcinoma de células grandes. En las últimas décadas se ha observado un incremento relativo en la incidencia de adenocarcinoma, particularmente en mujeres y en individuos que nunca han fumado, fenómeno que se ha atribuido a cambios en los patrones de consumo de tabaco, modificaciones en la composición de los cigarrillos y factores ambientales (3,4).

Desde el punto de vista epidemiológico, la incidencia de cáncer de pulmón continúa siendo mayor en hombres que en mujeres, aunque esta diferencia ha disminuido progresivamente en muchas regiones debido a cambios en la prevalencia del tabaquismo entre ambos sexos (1,4). La enfermedad se diagnostica predominantemente en edades avanzadas, con una edad media cercana a los 70 años; aproximadamente entre el 60–70 % de los casos se presentan en pacientes mayores de 65 años, mientras que los casos en adultos jóvenes (<50 años) representan menos del 10% del total (4).

Adicionalmente, el cáncer de pulmón se diagnostica con mayor frecuencia en estadios avanzados. Se estima que aproximadamente el 70–75 % de los pacientes presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica (estadios III–IV) al momento del diagnóstico, mientras que sólo alrededor del 25–30% se diagnostican en estadios tempranos potencialmente resecables (estadios I–II) (3,5,6). Como consecuencia, la supervivencia global sigue siendo baja en comparación con otros tumores sólidos, con tasas de supervivencia a 5 años globales cercanas al 20–25 %, que varían significativamente según el estadio al diagnóstico (3,6).

El tabaquismo sigue siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, siendo responsable de aproximadamente el 85–90% de los casos; sin embargo, otros factores etiológicos también contribuyen al desarrollo de la enfermedad, incluyendo la exposición ocupacional a carcinógenos como el asbesto, la exposición al radón, la contaminación atmosférica y factores genéticos (5).

En Costa Rica, el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de mortalidad por cáncer, aunque su incidencia es menor en comparación con otros tumores malignos

frecuentes en la región, como el cáncer de mama, próstata y colorrectal. Según datos del Ministerio de Salud de Costa Rica, del Registro Nacional de Tumores y la OMS, el cáncer de pulmón representa el sexto lugar en incidencia y se sitúa como la tercera causa de mortalidad por cáncer (7,8). La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, reflejando diferencias en el consumo de tabaco, aunque en las últimas décadas se ha observado una tendencia al aumento en mujeres.

Al igual que en otros países, en Costa Rica la mayoría de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados, estimándose que más del 60–70 % de los casos se presentan en enfermedad localmente avanzada o metastásica al momento del diagnóstico, lo que contribuye de manera significativa a la elevada mortalidad asociada a esta neoplasia (6,7).

B) Evolución del tratamiento del CPCNP avanzado

El manejo terapéutico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico ha experimentado una transformación sustancial en las últimas décadas, pasando de un modelo terapéutico basado principalmente en quimioterapia citotóxica a un enfoque más personalizado sustentado en la caracterización molecular del tumor y en la modulación del sistema inmunológico. Históricamente, hasta finales del siglo XX y principios de la década del 2000, el tratamiento sistémico estándar para pacientes con enfermedad avanzada consistía en regímenes de quimioterapia basados en compuestos de platino, como cisplatino o carboplatino, combinados con agentes de tercera generación tales como paclitaxel, docetaxel, gemcitabina o pemetrexed. Estos esquemas demostraron mejorar modestamente la supervivencia global en comparación con el tratamiento de soporte exclusivo, alcanzando medianas de supervivencia de aproximadamente 8 a 10 meses, aunque con toxicidades significativas debido a su naturaleza no selectiva (9,10).

El avance en el conocimiento de la biología molecular del CPCNP avanzado permitió identificar alteraciones genéticas accionables, lo que marcó el inicio de la era de la oncología de precisión en esta enfermedad. Aproximadamente el 40–50 % de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar presentan una alteración molecular potencialmente tratable, lo cual ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas con mejoras sustanciales en los resultados clínicos (11,12).

Entre las alteraciones moleculares más frecuentes se encuentran las mutaciones en EGFR, los reordenamientos del gen ALK y las mutaciones en KRAS, las cuales representan algunos de los principales drivers oncogénicos (11–13). Las mutaciones en EGFR se observan aproximadamente en el 10–15 % de los pacientes con CPCNP en poblaciones occidentales, mientras que en poblaciones asiáticas su prevalencia puede alcanzar hasta el 40–50 % (12). Por su parte, los reordenamientos de ALK se identifican en aproximadamente el 3–7 % de los casos de CPCNP, generalmente en pacientes más jóvenes, con histología de adenocarcinoma y con menor exposición al tabaquismo (13). Las mutaciones en KRAS representan una de las alteraciones moleculares más frecuentes, presentes en alrededor del 25–30 % de los adenocarcinomas pulmonares, particularmente en pacientes con antecedente de tabaquismo (14).

Otras alteraciones moleculares menos frecuentes, pero clínicamente relevantes incluyen las fusiones en ROS1, presentes en aproximadamente el 1–2 % de los pacientes con CPCNP; las mutaciones en BRAF, observadas en alrededor del 2–4% de los casos; y las alteraciones en MET, particularmente las mutaciones de omisión del exón 14, presentes en aproximadamente el 3–4 % de los pacientes. Asimismo, las fusiones en RET y NTRK se identifican en una proporción menor, generalmente inferior al 1–2 % (11,12,15). La identificación de estas alteraciones moleculares ha transformado el manejo terapéutico del CPCNP avanzado, permitiendo el desarrollo de terapias dirigidas que han mejorado significativamente los resultados clínicos en subgrupos seleccionados de pacientes (11–13).

Paralelamente al desarrollo de terapias dirigidas, el tratamiento del CPCNP experimentó una segunda revolución terapéutica con la introducción de la inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmunológico, bloqueando de esta manera las interacciones inhibitorias entre el tumor y el sistema inmunológico, principalmente a través de la vía PD-1/PD-L1. Anticuerpos monoclonales como nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab demostraron mejoras significativas en supervivencia global en pacientes con CPCNP avanzado previamente tratados, y posteriormente también en el contexto de tratamiento de primera línea en pacientes seleccionados según la expresión tumoral de PD-L1 (16–18).

En la actualidad, el manejo terapéutico del CPCNP se basa en un enfoque multidimensional, que integra características clínicas, histológicas y moleculares del tumor. Las guías internacionales recomiendan realizar perfilamiento molecular amplio mediante técnicas como NGS en pacientes con adenocarcinoma pulmonar avanzado, con el objetivo de identificar alteraciones accionables que permitan seleccionar terapias dirigidas específicas. En pacientes sin alteraciones moleculares tratables, los esquemas de quimio-inmunoterapia combinada constituyen actualmente el estándar de tratamiento en muchos escenarios clínicos (11,12,19).

C) Biología molecular de ALK

El gen ALK codifica un receptor tirosina-quinasa perteneciente a la familia de receptores de insulina. Inicialmente fue identificado en el contexto de linfomas anaplásicos de células grandes, donde se describió la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) que genera la fusión NPM-ALK, responsable de la activación constitutiva de la actividad quinasa. No obstante, su relevancia en el cáncer de pulmón se estableció posteriormente tras el descubrimiento de reordenamientos que involucran este gen en tumores pulmonares (20).

En 2007, Soda y colaboradores describieron por primera vez una fusión oncogénica entre ALK y el gen EML4 en pacientes con adenocarcinoma pulmonar. Este hallazgo demostró que una pequeña inversión en el brazo corto del cromosoma 2 (2p) produce la unión de segmentos de ambos genes y da origen al oncogén de fusión EML4-ALK (21). En el estudio original, este reordenamiento fue identificado en aproximadamente el 6.7 % de los tumores analizados y se demostró que la proteína resultante inducía proliferación celular descontrolada y capacidad de formación tumoral en modelos experimentales, confirmando así su papel como oncogén conductor (21).

Desde el punto de vista biológico, la proteína ALK es un receptor tirosina-quinasa transmembrana implicado en la regulación de procesos celulares como crecimiento, diferenciación y supervivencia. En condiciones fisiológicas, su activación depende de la unión de ligandos específicos y de la dimerización del receptor, lo que conduce a la fosforilación del dominio tirosina-quinasa intracelular y a la activación de diversas vías de señalización celular (22).

En el contexto del reordenamiento EML4-ALK, la porción N-terminal de EML4 se fusiona con el dominio tirosina-quinasa de ALK, generando una proteína quimérica constitutivamente activa. Esta activación ocurre de manera independiente de ligandos debido a que el dominio derivado de EML4 favorece la oligomerización de la proteína de fusión, lo que conduce a una activación persistente de la actividad quinasa (23). Como consecuencia, se produce la activación sostenida de múltiples vías de señalización intracelular implicadas en la oncogénesis, entre las que destacan RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT-mTOR y JAK-STAT, promoviendo proliferación celular, inhibición de la apoptosis y mayor capacidad invasiva y metastásica (23).

Este fenómeno ha sido descrito como dependencia oncogénica, en el cual las células tumorales dependen críticamente de la señalización mediada por un oncogén específico para su supervivencia y proliferación. En el caso del CPCNP con reordenamiento de ALK, esta dependencia explica la elevada eficacia clínica observada con los inhibidores de tirosina-quinasa dirigidos contra ALK, los cuales han transformado el tratamiento de este subgrupo molecular de pacientes (24).

Frecuencia de ALK en CPCNP

Las fusiones de ALK constituyen una alteración molecular relativamente poco frecuente en el CPCNP. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que los reordenamientos de ALK se presentan aproximadamente en el 3–7 % de todos los casos de CPCNP, representando un subconjunto de pacientes con características clínicas y moleculares particulares (25).

La prevalencia puede variar dependiendo de la población analizada y del tipo histológico del tumor. En pacientes con adenocarcinoma pulmonar, particularmente en aquellos con bajo o nulo consumo de tabaco, la frecuencia puede ser ligeramente mayor (25). Además, se han identificado más de 20 genes socios de fusión para ALK, aunque EML4 continúa siendo el más frecuente. Entre los otros socios descritos se encuentran genes como TFG, KIF5B, NPM, TPM3, TPM4 y ATIC, entre otros (26).

Tipos de variantes EML4-ALK

El reordenamiento EML4-ALK no constituye una única alteración molecular, sino que puede presentarse en múltiples variantes de fusión, generadas por diferentes puntos de ruptura en el gen EML4, mientras que el punto de ruptura en ALK suele localizarse en el exón 20, donde se encuentra el dominio tirosina-quinasa.

Las diferentes variantes de EML4-ALK no solo representan diferencias estructurales en el punto de ruptura del gen EML4, sino que también pueden generar proteínas de fusión con propiedades biológicas distintas. Estas diferencias se relacionan principalmente con la longitud del fragmento de EML4 incluido en la proteína quimérica, lo cual puede influir en la estabilidad proteica, la interacción con el citoesqueleto de microtúbulos y la intensidad de la señalización oncogénica mediada por ALK (25).

La identificación de estas variantes se realiza principalmente mediante técnicas de secuenciación de nueva generación, siendo las variantes más frecuentes V1 (E13:A20) y V3 (E6:A20), que en conjunto representan la mayoría de los casos de tumores ALK positivos. La variante 1 contiene una porción más extensa del dominio estructural de EML4, lo que se ha asociado con una mayor estabilidad de la proteína de fusión. Por el contrario, la variante 3 incluye un fragmento más corto de EML4, lo que produce una proteína estructuralmente diferente que puede presentar mayor tendencia a la agregación citoplasmática y a la activación de vías de señalización intracelular asociadas con mayor agresividad tumoral (26).

Desde el punto de vista biológico, algunos estudios experimentales han demostrado que las variantes más cortas, particularmente V3, pueden inducir una mayor inestabilidad del citoesqueleto de microtúbulos y favorecer fenómenos de migración celular e invasión tumoral (26). En términos clínicos, diversas cohortes retrospectivas han sugerido que los pacientes con variante V3 podrían presentar una mayor incidencia de enfermedad metastásica, particularmente metástasis cerebrales, así como una evolución clínica potencialmente más agresiva en comparación con otras variantes. Sin embargo, los resultados de los estudios disponibles no son completamente consistentes, y la relevancia clínica exacta de estas diferencias continúa siendo objeto de investigación (27).

Por otra parte, también se ha planteado que las variantes de EML4-ALK podrían influir en la sensibilidad y en los mecanismos de resistencia a los inhibidores de tirosina-quinasa (TKI) dirigidos contra ALK. Algunos estudios han sugerido que tumores con variante V3 podrían desarrollar con mayor frecuencia mutaciones secundarias de resistencia en el dominio quinasa de ALK durante el tratamiento con inhibidores de primera generación, aunque los inhibidores de generaciones posteriores han demostrado eficacia en múltiples variantes (27).

A pesar de estas observaciones, en la práctica clínica actual la selección del tratamiento dirigido contra ALK no depende del tipo específico de variante, ya que los inhibidores de ALK aprobados han demostrado actividad clínica significativa en la mayoría de las variantes conocidas. No obstante, la caracterización molecular detallada de estas fusiones continúa siendo relevante para comprender la heterogeneidad biológica del CPCNP ALK positivo y para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas (25–27).

D) Perfil clínico típico del paciente ALK positivo

El CPCNP con reordenamiento ALK positivo presenta características clínicas y patológicas distintivas. En términos generales, el perfil clínico típico incluye: edad relativamente más joven en comparación con la población general (50-55 años), histología predominante de adenocarcinoma, escasa o nula exposición al tabaco (never-smokers o light smokers) y

tumores con características histológicas específicas, como patrones sólidos o presencia de células en anillo de sello (28). Adicionalmente, estos tumores suelen presentar mutua exclusividad con otras alteraciones oncogénicas comunes, como mutaciones en EGFR o KRAS, lo cual refleja la presencia de una única mutación conductora responsable de la transformación tumoral (29).

Por otra parte, se ha documentado por estudios epidemiológicos que los reordenamientos del gen ALK ocurren con una frecuencia ligeramente mayor en mujeres (7.6 %) que en hombres (5.2 %). Sin embargo, la diferencia es modesta y varía según la etnia, siendo la predominancia femenina más pronunciada en poblaciones asiáticas, mientras que las cohortes occidentales se mostró una diferencia mínima o nula entre sexos. (30). Desde el punto de vista clínico, los pacientes con tumores ALK positivos presentan con mayor frecuencia enfermedad avanzada al momento del diagnóstico (31).

También, se ha descrito que esta población presenta una mayor tendencia a desarrollar metástasis cerebrales, reportándose hasta un 20–30 % de los pacientes con metástasis en el sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico y una proporción aún mayor las desarrollará a lo largo de la evolución de la enfermedad (32).

Esta predisposición al compromiso del SNC se relaciona con múltiples factores biológicos, incluyendo la capacidad de las células tumorales ALK positivas para sobrevivir y proliferar en el microambiente cerebral, así como características moleculares que favorecen la diseminación hematológica y la colonización del tejido cerebral. Además, la limitada penetración de algunos inhibidores de tirosina-quinasa de primera generación a través de la barrera hematoencefálica contribuyó históricamente a que el SNC actuara como un “santuario” tumoral (33).

E) Métodos diagnósticos para la detección de ALK

Inmunohistoquímica (IHQ)

La inmunohistoquímica es actualmente uno de los métodos más utilizados para el diagnóstico de alteraciones de ALK en muestras tumorales por su alta sensibilidad (95-100 %) y especificidad (>95 %), además de ser una técnica accesible, rápida y relativamente económica, lo que la convierte en una herramienta útil para el cribado inicial de pacientes candidatos a terapias dirigidas (34).

Esta técnica se basa en el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra epítopos específicos de la proteína ALK. En el tejido pulmonar normal, la expresión de ALK es prácticamente inexistente en células epiteliales adultas; por lo tanto, cuando una célula tumoral presenta una tinción citoplasmática positiva, esto sugiere fuertemente la presencia de una proteína de fusión ALK constitutivamente activa producto de un reordenamiento cromosómico.

Con el desarrollo tecnológico, se han optimizado anticuerpos con mayor rendimiento diagnóstico. Los dos clones más utilizados en la práctica clínica son: D5F3 (Ventana/Roche)

y 5A4 (Novocastra/Leica). El anticuerpo D5F3 es actualmente el más utilizado a nivel global debido a su alta sensibilidad y especificidad y cuenta con un sistema de amplificación que permite una interpretación relativamente sencilla basada en un resultado binario (positivo o negativo).

A pesar de sus ventajas, la inmunohistoquímica también presenta algunas limitaciones, por ejemplo: no identifica el tipo específico de fusión génica, ni permite caracterizar variantes moleculares específicas de EML4-ALK; pueden presentarse resultados falsos positivos o falsos negativos (muestras con baja celularidad tumoral) y no detecta mecanismos de resistencia ni mutaciones secundarias de ALK, lo cual puede ser relevante en pacientes que progresan tras tratamiento con inhibidores de tirosina-quinasa (35).

Hibridación fluorescente in situ (FISH)

La hibridación fluorescente in situ (FISH) fue la primera técnica utilizada para detectar reordenamientos de ALK. Este procedimiento utiliza sondas fluorescentes que se unen a regiones específicas del gen ALK. En células normales, las señales fluorescentes se encuentran juntas; sin embargo, cuando existe una translocación o reordenamiento, las señales se separan, generando el característico patrón denominado “break-apart signal”. Se considera positivo cuando $\geq 15\%$ de las células tumorales presentan señal separada.

El análisis mediante FISH permite confirmar la presencia de un reordenamiento génico independientemente del socio de fusión involucrado, lo que constituye una ventaja frente a otros métodos basados en secuenciación específica. No obstante, al ser un método diagnóstico costoso, que amerita microscopía especializada y una interpretación más compleja, no forma parte del rol actual de diagnóstico en la práctica clínica (36).

Secuenciación de nueva generación (NGS)

La secuenciación de nueva generación (NGS) ha emergido como una herramienta diagnóstica de gran relevancia en oncología de precisión. Esta tecnología permite analizar simultáneamente múltiples genes y detectar diversas alteraciones moleculares, incluyendo mutaciones puntuales, inserciones, deleciones y fusiones génicas.

En el contexto del CPCNP, el uso de paneles de NGS permite identificar no solo reordenamientos de ALK, sino también otras alteraciones accionables como mutaciones en EGFR, KRAS, BRAF, MET, RET y ROS1, optimizando así el proceso diagnóstico y la selección terapéutica (37). Adicionalmente, el NGS permite caracterizar con mayor precisión las variantes específicas de fusión EML4-ALK, lo que puede tener implicaciones biológicas y potencialmente terapéuticas (38).

F) Transformación del tratamiento del CPCNP ALK positivo

Tal como se mencionó previamente, antes del descubrimiento de alteraciones moleculares accionables, el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado se basaba principalmente en quimioterapia citotóxica basada en platinos, incluyendo combinaciones de cisplatino o carboplatino con agentes como paclitaxel, docetaxel o pemetrexed. Durante varias décadas, estos esquemas constituyeron el estándar terapéutico, con tasas de respuesta modestas y una supervivencia global media generalmente inferior a un año en enfermedad metastásica (39).

Tras el descubrimiento del reordenamiento EML4-ALK en 2007, múltiples esfuerzos de investigación se orientaron hacia el desarrollo de fármacos capaces de inhibir la actividad tirosina-quinasa de la proteína de fusión. Esto condujo al desarrollo de una serie de inhibidores de ALK que actualmente se clasifican en tres generaciones, cada una diseñada para superar las limitaciones de la anterior (40).

Primera generación: Crizotinib

El primer inhibidor de tirosina-quinasa dirigido contra ALK que demostró eficacia clínica fue crizotinib, inicialmente desarrollado como inhibidor de MET. Estudios clínicos tempranos demostraron que este fármaco también inhibe la actividad de ALK, lo que llevó a su evaluación en pacientes con CPCNP ALK positivo. En 2011, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó crizotinib para el tratamiento de pacientes con CPCNP ALK positivo avanzado, convirtiéndose en la primera terapia dirigida específica para esta alteración molecular (40).

Los estudios clínicos demostraron tasas de respuesta objetivas cercanas al 60 % y una supervivencia libre de progresión (PFS) de aproximadamente 8 a 10 meses, resultados significativamente superiores a los obtenidos con quimioterapia convencional (41). A pesar de su eficacia inicial, el tratamiento con crizotinib presentaba limitaciones importantes, incluyendo el desarrollo casi inevitable de resistencia adquirida y una penetración limitada en el sistema nervioso central, lo que favorecía la aparición de metástasis cerebrales como sitio frecuente de progresión de la enfermedad (42). Estas limitaciones impulsaron el desarrollo de inhibidores de ALK de segunda generación, diseñados para mejorar la potencia inhibitoria y la penetración en el sistema nervioso central.

Segunda generación: Alectinib

Alectinib fue aprobado por la FDA en 2017 como tratamiento de primera línea en CPCNP ALK positivo tras los resultados de tres ensayos clínicos fase III: ALEX, J-ALEX y ALESIA (43). El estudio ALEX comparó alectinib (600 mg BID VO) frente a crizotinib (250 mg BID VO) en pacientes con CPCNP ALK positivo irrecable o avanzado sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron los medicamentos hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, abandono del tratamiento o fallecimiento. El objetivo primario fue la SLP evaluada por el investigador. Los objetivos secundarios incluyeron la SG, tiempo hasta la progresión del SNC, tasa de respuesta objetiva y la seguridad.

Los resultados en el primer corte (18.6 meses) demostraron que la progresión de la enfermedad o muerte ocurrió en el 41 % de los pacientes tratados con alectinib frente al 68 % de aquellos que recibieron crizotinib, lo que se tradujo en una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte. La mediana de SLP no fue alcanzada en el grupo de alectinib, mientras que en el grupo tratado con crizotinib fue de 11.1 meses. Estos resultados fueron confirmados por la evaluación del comité de revisión independiente, que reportó una mediana de SLP de 25.7 meses con alectinib frente a 10.4 meses con crizotinib, manteniendo una reducción consistente del riesgo de progresión o muerte.

Un hallazgo relevante del estudio fue el marcado beneficio en el control de la enfermedad a nivel del sistema nervioso central. El tiempo hasta la progresión intracraneal fue significativamente mayor con alectinib, con una reducción sustancial del riesgo de progresión en el SNC (HR 0.16). Solo el 12 % de los pacientes tratados con alectinib presentaron progresión cerebral en comparación con el 45 % de aquellos tratados con crizotinib, con una incidencia acumulada de progresión del SNC a los 12 meses de 9.4 % frente a 41.4 %, respectivamente. En términos de actividad tumoral sistémica, la tasa de respuesta objetiva fue elevada en ambos grupos (82.9 % con alectinib, frente a 75.5 % con crizotinib); sin embargo, la duración de la respuesta fue considerablemente mayor con alectinib, lo que sugiere un control tumoral más prolongado. En pacientes con metástasis cerebrales al inicio del estudio, alectinib mostró además una mayor actividad intracraneal, con una tasa de respuesta del SNC del 81 % frente al 50 % con crizotinib y una mayor proporción de respuestas completas intracraneales, así como una duración de respuesta cerebral superior (44).

Los resultados actualizados del estudio, publicados en el 2020 con un seguimiento cercano a cinco años, confirmaron el beneficio clínico observado inicialmente. En este análisis, la mediana de SLP evaluada por los investigadores alcanzó los 34.8 meses con alectinib frente a 10,9 meses con crizotinib, lo que correspondió a un hazard ratio de 0,43 (IC 95 %: 0.32–0.58), indicando una reducción del 57 % en el riesgo de progresión o muerte (45). En cuanto a la supervivencia global, el análisis final publicado mostró una mediana de 81,1 meses en el grupo tratado con alectinib frente a 54,2 meses en el grupo tratado con crizotinib, con un hazard ratio de 0,78 (IC 95 %: 0.56–1.08), lo que sugiere una tendencia favorable hacia alectinib, aunque con posible influencia de terapias posteriores (46). Ensayos adicionales como J-ALEX en población japonesa y ALESIA en población asiática confirmaron estos resultados, demostrando supervivencias libres de progresión prolongadas con alectinib, con valores que en algunos análisis superan los 34 a 41 meses (47).

Tercera generación: Lorlatinib

El desarrollo de inhibidores de tercera generación, como lorlatinib, fueron diseñados para superar múltiples mutaciones de resistencia en el dominio quinasa de ALK y mejorar aún más la penetración en el sistema nervioso central (48).

La FDA aprobó lorlatinib en 2018 para pacientes con CPCNP ALK positivo previamente tratados con uno o más inhibidores de ALK. Posteriormente, tras los resultados del ensayo clínico CROWN, el fármaco recibió aprobación en primera línea en 2021. El estudio CROWN, que comparó lorlatinib con crizotinib en pacientes no tratados previamente,

demonstró tasas muy elevadas de control intracraneal y una supervivencia libre de progresión significativamente prolongada (49).

G) Perfil de seguridad de alectinib

El desarrollo de inhibidores de ALK ha permitido mejorar significativamente los resultados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK positivo, introduciendo perfiles de toxicidad diferentes a los observados con la quimioterapia citotóxica convencional. Los datos de seguridad de alectinib provienen de los ensayos clínicos fase III previamente mencionados, así como de estudios de práctica clínica real. Actualmente, se utilizan los criterios de la CTCAE para clasificar y graduar la severidad de los efectos secundarios.

Entre los eventos adversos más frecuentes se encuentran la anemia, el estreñimiento, la fatiga, las mialgias, el edema periférico y las alteraciones en pruebas de laboratorio, particularmente elevaciones de enzimas hepáticas y de creatinfosfoquinasa (CPK). La elevación de CPK constituye un hallazgo característico del tratamiento y se observa en aproximadamente el 40–55 % de los pacientes, generalmente de forma asintomática. Las alteraciones hepáticas representan otro grupo relevante de eventos adversos; elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se han reportado en aproximadamente el 15–25 % de los pacientes, mientras que los eventos de alto grado son relativamente poco frecuentes (3–5 %) y suelen ser reversibles con ajuste de dosis o suspensión temporal del medicamento. Asimismo, pueden presentarse síntomas gastrointestinales y fotosensibilidad cutánea. Entre los eventos poco frecuentes se incluyen la bradicardia sinusal, aumentos en la creatinina sérica y la enfermedad pulmonar intersticial, esta última con una incidencia baja (1–2 %), pero potencialmente grave (44,50,51,52).

Los datos actualizados de seguridad del estudio ALEX publicados en 2025 confirmaron la buena tolerabilidad de alectinib tras un seguimiento prolongado. En este análisis, la mediana de duración del tratamiento alcanzó los 28.1 meses, lo que refleja la posibilidad de mantener la terapia durante periodos extendidos en un número importante de pacientes. Aunque la incidencia global de eventos adversos fue elevada (96.7 %), la mayoría correspondió a toxicidades manejables, predominando el estreñimiento, la anemia y la elevación de bilirrubina. Los eventos gastrointestinales ocurrieron en el 63.2% de los pacientes, con menor frecuencia que con crizotinib. Asimismo, los eventos adversos de grado 3–5 se observaron en el 57.9 % de los casos, mientras que la reducción de dosis, interrupción o suspensión del tratamiento fue necesaria en el 23.0 %, 32.2 % y 17.8 % de los pacientes, respectivamente (46,53).

En conjunto, estos hallazgos respaldan que alectinib presenta un perfil de seguridad generalmente manejable y compatible con su administración a largo plazo, incluso en poblaciones más heterogéneas, incluyendo pacientes de mayor edad o con comorbilidades. En la mayoría de los casos, los eventos adversos asociados al tratamiento son de grado 1–2 (leves a moderados) y rara vez requieren la suspensión definitiva del fármaco.

H) Rol actual de alectinib en el contexto terapéutico moderno

En la práctica clínica contemporánea, alectinib continúa siendo uno de los tratamientos de referencia para pacientes con CPCNP ALK positivo avanzado. Su uso se ha consolidado debido a varios factores: elevada eficacia sistémica, excelente control intracraneal, perfil de toxicidad favorable y supervivencias prolongadas observadas en estudios de seguimiento a largo plazo (43,44,46). Aunque Lorlatinib ha demostrado una potencia inhibitoria superior frente a múltiples mutaciones de resistencia y una actividad intracraneal muy elevada, su perfil de toxicidad —particularmente efectos neurológicos, cognitivos y metabólicos— puede limitar su uso inicial en algunos pacientes (49).

Por esta razón, en la práctica clínica actual existen dos estrategias terapéuticas principales para pacientes con CPCNP ALK positivo: uso de inhibidores de segunda generación como alectinib en primera línea, seguido de lorlatinib tras progresión, o el uso de Lorlatinib en primera línea, con el objetivo de maximizar la duración del control tumoral inicial (44,48).

A pesar de la aparición de nuevos inhibidores de ALK, alectinib mantiene un papel central en el manejo del CPCNP ALK positivo, debido a su equilibrio entre eficacia, control del sistema nervioso central y tolerabilidad, lo que lo convierte en uno de los tratamientos más utilizados a nivel global (44,45,47,49).

Planteamiento de investigación

A) Justificación

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es una de las principales causas de mortalidad en Costa Rica. Los reordenamientos del gen ALK afectan aproximadamente al 3-7 % de los pacientes con NSCLC, constituyendo un blanco clave para terapias dirigidas, como alectinib. Este medicamento ha demostrado ser eficaz tanto en pacientes sin tratamiento previo como en aquellos resistentes a crizotinib y su capacidad de penetrar en el sistema nervioso central lo hace relevante ante el riesgo frecuente de metástasis cerebrales en este subgrupo. Actualmente, en Costa Rica, no existen estudios multicéntricos que documenten la experiencia clínica con alectinib en pacientes con NSCLC ALK positivo. El presente estudio permitirá describir la experiencia de su uso en la población costarricense, aportando información valiosa para mejorar la toma de decisiones clínicas, la planificación de tratamientos dirigidos y la atención de pacientes con este perfil molecular.

B) Pregunta de investigación

¿Cuál es la experiencia con el uso de alectinib como tratamiento de primera o segunda línea en pacientes con NSCLC metastásico con reordenamientos en el gen ALK, y cuáles son los resultados clínicos, así como las características socio-demográficas, clínicas y patológicas observadas en los pacientes tratados en los hospitales Rafael Ángel Calderón Guardia, México, San Juan de Dios, Max Peralta y San Vicente de Paul, durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de enero de 2025?

C) Objetivo general

Describir la experiencia clínica con alectinib como tratamiento de primera o segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado con reordenamientos en el gen ALK, atendidos en los hospitales Rafael Ángel Calderón Guardia, México, San Juan de Dios, Max Peralta y San Vicente de Paul, durante el período comprendido entre el 1.º de enero de 2019 y el 31 de enero de 2025, incluyendo la caracterización socio-demográfica, las características clínicas, del tratamiento y patológicas de la enfermedad, así como los desenlaces clínicos en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y perfil de seguridad.

D) Objetivos específicos

1. Caracterizar a la población incluida en el estudio según variables socio-demográficas (edad, sexo, hospital de atención), características clínicas de la enfermedad (tipo histológico, estadio al diagnóstico, sitios de metástasis y tipo de reordenamiento de ALK) y características del tratamiento (línea de tratamiento, fechas de inicio y finalización, motivo de interrupción).
2. Describir la supervivencia global observada en pacientes con NSCLC avanzado tratados con alectinib en primera o segunda línea.
3. Evaluar la supervivencia libre de progresión observada en la población estudiada.
4. Documentar los principales efectos secundarios observados en pacientes tratados con alectinib.
5. Caracterizar los tipos de reordenamiento de ALK presentes en los pacientes incluidos en el estudio.

Metodología de investigación

A) Criterios de inclusión

1. Edad: Pacientes mayores de 18 años al inicio del tratamiento.
2. Sexo: Hombres y mujeres.
3. Histología tumoral: Pacientes con cáncer de pulmón avanzado de histología adenocarcinoma o epidermoide, confirmado mediante informe histopatológico.
4. Reordenamiento en ALK: Portadores de reordenamiento en el gen ALK, definido como la presencia de fusión ALK detectada mediante pruebas moleculares obtenidas de los registros clínicos, tales como FISH (≥ 15 % de células tumorales con señal de fusión), IHC (tinción intensa y difusa) o PCR/NGS (presencia de la fusión ALK en la muestra de tejido tumoral).
5. Metástasis: Pacientes con enfermedad metastásica que incluya lesiones cerebrales y extracraneales, identificadas a través de estudios de imagen (TC, RMN o PET) al momento del diagnóstico.
6. Tratamiento: Pacientes que hayan recibido alectinib como tratamiento de primera o segunda línea.

7. Diagnóstico realizado entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de enero de 2025, según fechas de inicio y finalización registradas en la historia clínica.
8. Que esté incluido en las listas suministradas por el Comité Local de Farmacoterapia de cada hospital de pacientes tratados con alectinib.

B) Criterios de exclusión

1. Condiciones médicas que contraindiquen el uso de alectinib (por ejemplo: embarazo o lactancia, disfunción hepática o renal grave, uso concomitante de fármacos que inhiban fuertemente CYP3A4, neutropenia o trombocitopenia severa preexistente, entre otras).
2. Pacientes con información insuficiente en el expediente digital que impida verificar la histología o la administración de alectinib.
3. Pacientes que hayan recibido dos o más tratamientos sistémicos para la enfermedad metastásica, que puedan interferir con la evaluación de los resultados del estudio (por ejemplo, quimioterapia, inmunoterapia u otras terapias específicas).

C) Variables

1. Identificación del paciente (código único): Cualitativa nominal.
2. Edad al inicio del tratamiento: Cuantitativa continua, en años.
3. Sexo: Cualitativa, nominal.
4. Hospital donde fue tratado: Cualitativa nominal.
5. Fecha de diagnóstico de NSCLC: Cuantitativa continua.
6. Estadio de la enfermedad al diagnóstico: Cualitativa ordinal.
7. Sitio de metástasis al diagnóstico: Cualitativa nominal.
8. Histología tumoral: Cualitativa nominal.
9. Tipo de reordenamiento de ALK: Cualitativa nominal.
10. Línea de tratamiento con alectinib: Cualitativa nominal.
11. Fecha de inicio de alectinib: Cuantitativa continua.
12. Fecha de finalización de alectinib: Cuantitativa continua.
13. Motivo de interrupción del tratamiento: Cualitativa nominal.
14. Supervivencia global (SG): Cuantitativa continua.
15. Supervivencia libre de progresión (SLP): Cuantitativa continua.
16. Efectos secundarios observados: Cualitativa nominal.
17. Grado de los efectos observados (opcional): Cualitativa ordinal.
18. Estado al último seguimiento: Cualitativa nominal.

D) Diseño del protocolo

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo basado en la revisión de expedientes electrónicos de pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo que hayan recibido tratamiento con alectinib en los hospitales Rafael Ángel Calderón Guardia, México, San Juan de Dios, Max Peralta y San Vicente de Paul, durante el período del 01 de enero de 2019 al 31 de enero de 2025.

La lista de participantes se obtuvo mediante solicitud formal al director de cada hospital y al Comité Local de Farmacoterapia, quienes proporcionarán los registros de los pacientes que recibieron alectinib durante el período del estudio. Una vez recibida la información, se realizó una revisión preliminar para identificar aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Posteriormente, se aplicó de manera sistemática los criterios de inclusión y exclusión definidos, verificando la edad, sexo, histología, reordenamiento ALK, estadio de la enfermedad, metástasis y tratamiento recibido. Para proteger la confidencialidad de los pacientes, se asignó a cada participante un código alfanumérico aleatorio generado automáticamente, sin relación con ningún dato personal. Este código fue el único que se utilizó en la hoja de recolección de datos y en la base de datos final, de manera que no es posible identificar a los pacientes individualmente. La hoja de recolección de datos se elaboró en formato Word, conteniendo únicamente los códigos de los pacientes y las variables del estudio.

La información se extrajo directamente del expediente electrónico de salud (EDUS). Cada dato se ingresó cuidadosamente en la hoja de recolección de datos Word, verificando la consistencia de la información y completando cualquier dato faltante. Solo se incluyeron los pacientes cuya información cumplió con todos los criterios de inclusión y no que no hayan presentado criterios de exclusión.

Una vez completada la hoja de recolección de datos, la información se trasladó a una base de datos anonimizada en formato Excel para el análisis estadístico. Cada variable fue revisada para verificar consistencia, coherencia y ausencia de duplicados. Se aplicaron filtros para identificar inconsistencias y se realizaron las correcciones necesarias consultando nuevamente el expediente electrónico.

La base de datos anonimizada se almacenó en la computadora institucional de la doctora Silvia Alfaro Cartín, subinvestigadora del estudio y tutora académica e institucional. El acceso a esta computadora está restringido únicamente a la investigadora principal y a la tutora. Los archivos estarán cifrados y protegidos mediante credenciales institucionales. Para mayor seguridad, se realizaron copias de respaldo periódicas en un servidor institucional seguro. En caso de auditoría, el CEC y el CONIS podrán acceder a la información, siguiendo lo dispuesto por la Ley N.o 9234, que exige que toda la documentación e información clínica se conserve durante un período mínimo de 30 años.

Al finalizar el estudio se preparó un informe final que resume los resultados obtenidos, seguido de la publicación de los datos, indicando claramente el nombre de la institución y los hospitales donde se llevó a cabo la investigación. Antes de cualquier publicación, se solicitaron los permisos correspondientes conforme a la normativa de la CCSS y se remitió una copia de la publicación final tanto al CEC que aprobó el estudio como al CONIS, tal como lo establece la Ley N.o 9234.

Al tratarse de un estudio de revisión de expedientes electrónicos, sin contacto directo con los pacientes ni intervenciones clínicas, se solicitó exención de consentimiento informado. El riesgo principal identificado es la pérdida de confidencialidad, que se minimizó mediante las medidas de anonimización, control de acceso, cifrado de archivos y resguardo institucional. Todo el procedimiento de recolección y manejo de datos se llevó a cabo cumpliendo estrictamente los principios éticos y legales de protección de la información de los pacientes.

E) Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la cohorte de pacientes incluidos en el estudio. Las variables continuas se resumieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, utilizando media y desviación estándar (DE). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

Para la caracterización clínica y demográfica, se estimaron proporciones para variables como sexo, centro de origen, estadio clínico, histología, tipo de reordenamiento molecular y línea de tratamiento. Asimismo, se describieron las causas de interrupción del tratamiento y de mortalidad mediante distribuciones de frecuencia.

El análisis de los sitios de metástasis y progresión de la enfermedad se realizó considerando cada localización anatómica como una categoría independiente. En los casos con compromiso en múltiples sitios, cada localización fue contabilizada de manera individual, por lo que las categorías no fueron mutuamente excluyentes y la suma de frecuencias pudo exceder el total de pacientes evaluados. Para el análisis específico de sitios de progresión, se incluyeron únicamente los pacientes que presentaron progresión documentada, excluyendo eventos de muerte sin progresión y registros sin información. Las proporciones se calcularon utilizando como denominador el total de pacientes con progresión ($n = 15$).

La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. La SG se definió como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa o último seguimiento. La SLP se definió como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurriera primero. Se estimaron medianas de supervivencia y se describió el número de eventos observados. En relación con la seguridad, los eventos adversos se clasificaron según su gravedad utilizando criterios estandarizados (CTCAE) y se resumieron mediante frecuencias absolutas y proporciones por grado de severidad.

El análisis se llevó a cabo con un enfoque descriptivo, sin realización de pruebas inferenciales, dado el tamaño de la muestra y la naturaleza observacional del estudio. Todos los análisis se realizaron utilizando software estadístico R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Resultados

Un total de 50 pacientes recibieron alectinib en el período comprendido entre enero de 2019 y enero de 2025. Se excluyeron 5 pacientes del estudio: dos por haber utilizado el tratamiento en tercera línea, posterior a quimioterapia y crizotinib y tres por haber recibido alectinib durante un período menor a 2 meses, en quienes no es posible describir la supervivencia ni efectos adversos.

En total, 45 pacientes fueron incluidos en el análisis. La edad media al diagnóstico fue de 54.6 años (± 14.3). La distribución por sexo fue de 24 pacientes de sexo femenino (53.3 %) y 21 pacientes de sexo masculino (46.7%). En cuanto al hospital de procedencia, 16 pacientes provenían del Hospital México (35.6 %), 15 del Hospital San Juan de Dios (33.3 %), 13 del Hospital Calderón Guardia (28.9 %) y 1 del Hospital Dr. Max Peralta (2.2 %). Se registró además un paciente del Hospital San Vicente de Paul; sin embargo, este fue excluido del estudio.

En relación con el año de diagnóstico los años con mayor número de pacientes diagnosticados fueron el 2021 con 9 pacientes (20.0 %), el 2023 con 8 pacientes (17.8 %) y los años 2022 y 2024 con 7 pacientes cada año. Tabla 1.

Tabla 1: Características generales de la cohorte de pacientes

Características	N = 45 ¹
Edad al diagnóstico (años)	54.6 (± 14.3)
Sexo (Sexo)	
Femenino	24 (53.3%)
Masculino	21 (46.7%)
Centro de origen	
Hospital Mexico	16 (35.6%)
Hospital San Juan de Dios	15 (33.3%)
Hospital Calderón Guardia	13 (28.9%)
Hospital Max Peralta	1 (2.2%)
Año de Diagnóstico	
2017	1 (2.2%)
2018	3 (6.6%)
2019	4 (8.8%)
2020	6 (13.3%)
2021	9 (20.0%)
2022	7 (15.5%)
2023	8 (17.8%)
2024	7 (15.5%)

¹Media (\pm DE); n (%)

En relación con el estadio clínico al diagnóstico, se utilizó la 8.^a edición del sistema de estadificación TNM (AJCC/IASLC). De acuerdo con esta clasificación, 30 pacientes (66.7 %) se encontraban en estadio IV-B y 15 pacientes (33.3 %) en estadio IV-A. En cuanto a la histología, 44 pacientes (97.8 %) presentaron adenocarcinoma, mientras que 1 paciente (2.2 %) presentó carcinoma epidermoide.

Con respecto al tipo de reordenamiento molecular, se identificaron las siguientes variantes: variante V1 (EML4 (13) – ALK (20)) en 5 pacientes (41.7 %); variante V3 (EML4 (6) – ALK (20)) en 4 pacientes (33.3 %); variante V5 (EML4 (17) – ALK (20) y EML4 (18) – ALK (20)) en 2 pacientes (16.7 %); y una variante atípica (EML4 (6) –ALK (18)) en 1 paciente (8.3 %). En 33 pacientes (73.3 %) no se dispuso de información específica sobre la variante de reordenamiento.

En relación con la línea de tratamiento, 42 pacientes (93.3 %) recibieron tratamiento en primera línea y 3 pacientes (6.7 %) en segunda línea, estos últimos recibieron crizotinib en la primera línea de tratamiento. El motivo de interrupción del tratamiento se presentó en un total de 26 pacientes, de los cuales 15 (33.3 %) fueron debido a progresión de la enfermedad y 11 casos (24.4 %) debido a muerte. Un total de 19 pacientes (42.2 %) no han tenido interrupción del tratamiento y lo continuaban recibiendo hasta el corte del estudio. Tabla 2.

Tabla 2. Distribución de pacientes según estadio clínico, histología y línea de tratamiento

Características	N = 45¹
Estadio clínico	
IV-B	30 (66.7%)
IV-A	15 (33.3%)
Histología	
Adenocarcinoma	44 (97.8%)
Epidermoide	1 (2.2%)
Tipo de reordenamiento	
Variante V1	5 (41.7%)
Variante V3	4 (33.3%)
Variante V5	2 (16.7%)
Variante atípica	1 (8.3%)
Desconocido	33 (73.3%)
Línea de tratamiento	
Primera línea	42 (93.3%)
Segunda línea	3 (6.7%)
Motivo de Interrupción	
Sin interrupción	19 (42.2%)
Progresión de la enfermedad	15 (33.3%)
Muerte	11 (24.4%)

¹ n (%). Porcentajes calculados sobre N = 45.

Variantes específicas calculadas sobre pacientes con variante conocida (n = 12); desconocido sobre N = 45.

Sitios de metástasis

La evaluación del compromiso metastásico al momento del diagnóstico evidenció que los órganos afectados con mayor frecuencia fueron hueso y pulmón contralateral, ambos observados en 22 pacientes (48.9 %). La afectación al sistema nervioso central se documentó en 20 casos (44.4 %), seguido de la afectación pleural que se documentó en 18 pacientes (40.0 %). La afectación hepática se observó en 7 pacientes (15.6 %), el compromiso ganglionar no regional y de la glándula suprarrenal se documentó en 5

pacientes (11.1 %) cada uno. La afectación del pericardio se registró en 4 pacientes (8.9 %), y la piel en 1 paciente (2.2 %).

Tabla 4. Sitios de metástasis al diagnóstico

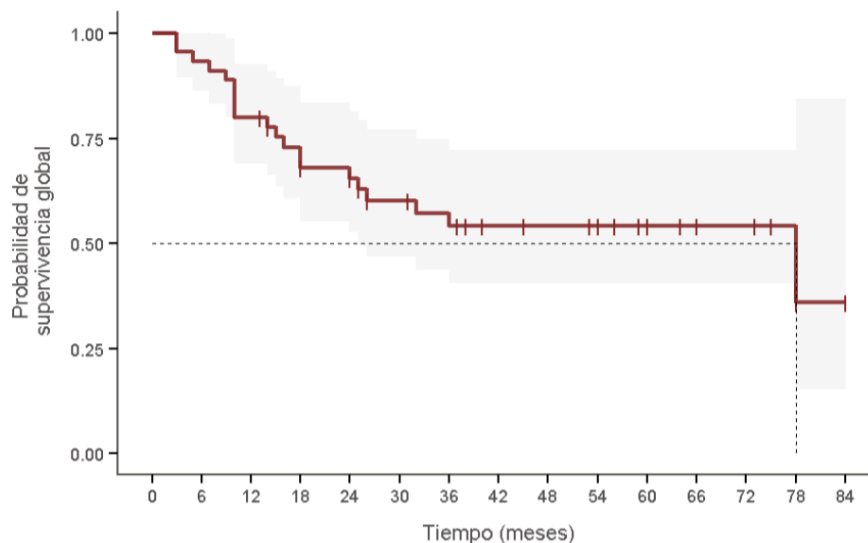
Sitios	N = 45 ¹
Hueso	22 (48.9%)
Pulmón contralateral	22 (48.9%)
Sistema Nervioso Central	20 (44.4%)
Pleura	18 (40.0%)
Hígado	7 (15.6%)
Ganglionar	5 (11.1%)
Glándula suprarrenal	5 (11.1%)
Pericardio	4 (8.9%)
Piel	1 (2.2%)

¹ n (%). Porcentajes calculados sobre N = 45.

Supervivencia Global

El análisis de supervivencia global se realizó en 45 pacientes, que fueron los que presentaron tiempo de supervivencia registrado. Durante el período de seguimiento se registraron 20 defunciones en total, con una mediana de supervivencia global de 78 meses.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzando con reordenamiento en el gen ALK. Hospitales Nacionales, CCSS.



Con respecto a la mortalidad, se documentó en 20 pacientes (44.4 %) documentándose las siguientes causas: muerte relacionada a la enfermedad en 12 casos (60.0 %), dos pacientes por shock séptico de foco pulmonar (10,0 %); dos casos por COVID-19 (10.0 %); un caso

por shock séptico de foco gastrointestinal y urinario (5.0 %) y tres pacientes por muerte de causa desconocida (15.0 %). Tabla 3.

Tabla 3. Distribución de pacientes fallecidos según causa

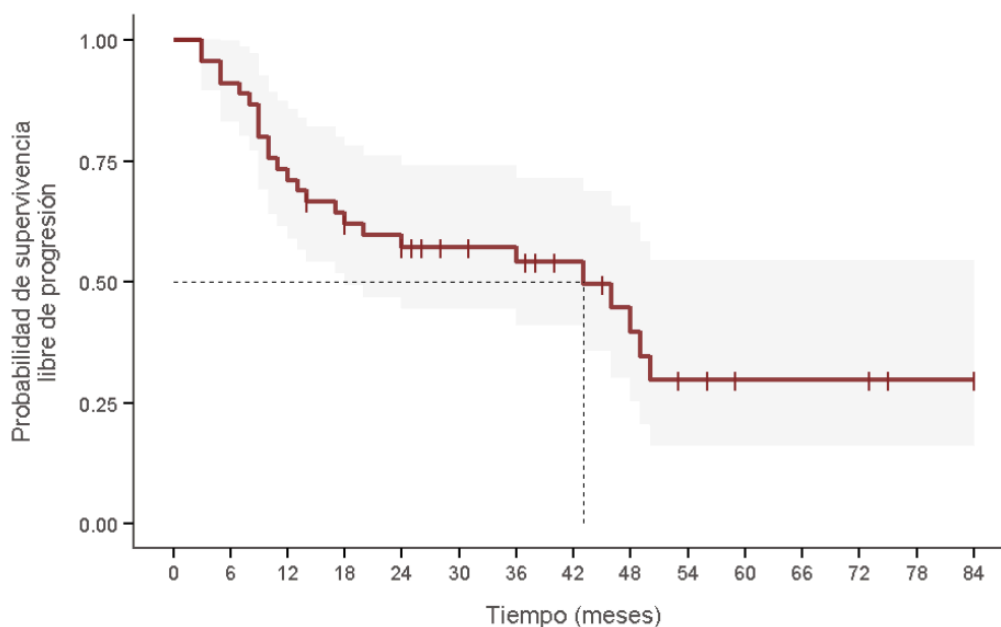
Causas de defunción	N = 20 ¹
Relacionado a la enfermedad	12 (60.0%)
Shock séptico de foco pulmonar	2 (10.0%)
COVID-19	2 (10.0%)
Shock séptico de foco gastrointestinal y urinario	1 (5.0%)
Desconocido	3 (15.0%)

¹n (%)

Supervivencia Libre de Progresión

El análisis de supervivencia libre de progresión se realizó en 45 de los pacientes, en los cuales un evento de progresión de la enfermedad o muerte se registró en 26 pacientes. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 49 meses.

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzando con reordenamiento en el gen ALK. Hospitales Nacionales, CCSS



De los 26 pacientes en los cuales se registró un evento, 15 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, siendo los órganos más frecuentes de progresión el pulmón contralateral en 7 pacientes (46.7 %), seguido del sistema nervioso central y el hígado, cada

uno en 4 pacientes (26.7 %). Con menor frecuencia se observaron progresiones a nivel mediastinal, óseo y mamario, reportadas en un paciente respectivamente (6.7 % cada uno).

Tabla 5. Sitios de progresión en pacientes con progresión documentada

Sitios	N = 15 ¹
Pulmón contralateral	7 (46.7%)
Sistema nervioso central	4 (26.7%)
Hígado	4 (26.7%)
Mediastinal	1 (6.7%)
Mama	1 (6.7%)
Ósea	1 (6.7%)

¹ n (%). Porcentajes calculados sobre pacientes con progresión documentada, N = 15.
Las categorías no son mutuamente excluyentes.

Eventos adversos

En relación con los eventos adversos estos fueron predominantemente de baja gravedad (Grado 1), representando la gran mayoría de los casos. En particular, eventos como edemas periféricos, fatiga, hipertrigliceridemia, náuseas, vómitos, mialgias y disgeusia ocurrieron exclusivamente como Grado 1 (100 %), lo que sugiere un perfil de toxicidad principalmente leve.

En términos de frecuencia, la anemia (n=21) fue el evento adverso más común, seguida por la elevación de fosfatasa alcalina (n=12) y la elevación de transaminasas (n=8). Aunque la mayoría de los casos de anemia fueron leves (81.0%), se documentaron eventos de mayor severidad (Grado 2: 14.3 % y Grado 3: 4.8 %), siendo este uno de los pocos eventos con distribución en múltiples grados.

De forma similar, la elevación de transaminasas mostró una proporción relevante de eventos moderados a severos (Grado 3: 25.0 %), lo que sugiere un patrón de toxicidad hepática con mayor severidad. Los eventos de mayor gravedad fueron poco frecuentes. Solo se reportó un caso de Grado 4 (falla renal aguda) y no se registraron eventos Grado 5 (fatales). Asimismo, la neumonitis se presentó como un evento aislado de Grado 2, sin progresión a formas más severas. En 9 pacientes no se obtuvo registro de efectos adversos.

Tabla 6. Eventos adversos según grado de severidad

Evento adverso	Grado					Total
	1	2	3	4	5	
Anemia	17 (81.0%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21
Elevación de FA	11 (91.7%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12
Elevación de transaminasas	5 (62.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8
Estreñimiento	4 (80.0%)	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5
Brote cutáneo	3 (75.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4
Edemas periféricos	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4
Fatiga	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4
Hipertrigliceridemia	4 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4
Náuseas	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2
Vómitos	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2
Mialgias	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2
Disgeusia	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
Neumonitis	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
Diarrea	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
Falla renal aguda	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	1

¹ n (%). Porcentajes calculados sobre el total de eventos de cada fila.
FA: fosfatasa alcalina. No se documentaron eventos adversos grado 5.

Discusión

El presente estudio retrospectivo multicéntrico describe la experiencia de uso de alectinib en 45 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con reordenamiento en ALK, tratados en hospitales de Costa Rica entre enero de 2019 y enero de 2025. En conjunto, los hallazgos sugieren que el comportamiento clínico de esta población y los desenlaces observados con alectinib en la práctica clínica real son concordantes con la evidencia internacional disponible, particularmente en términos de control de la enfermedad y tolerabilidad. No obstante, la interpretación de estos resultados debe realizarse con cautela debido al diseño retrospectivo del estudio, el tamaño muestral limitado y la diferencia del seguimiento clínico fuera del contexto de un estudio clínico controlado.

Desde el punto de vista clínico y patológico, los hallazgos son coherentes con el perfil epidemiológico clásicamente asociado a CPCNP ALK positivo, caracterizado por una presentación en pacientes más jóvenes que la población general (edad media al diagnóstico fue de 54.6 años). Se observó un ligero predominio femenino y la histología predominante fue adenocarcinoma en casi la totalidad de los casos, reforzando la fuerte asociación entre esta alteración molecular y dicho subtipo histológico. Asimismo, todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, con predominio de estadio IV-B, sin reportar casos de pacientes en estadios III irresecables; confirmando que una proporción importante de estos pacientes se diagnostican en estadios avanzados.

Además, la gran mayoría de los pacientes recibió alectinib en primera línea, lo cual refleja la adopción progresiva de alectinib en nuestro país como tratamiento de primera línea tras la publicación del estudio ALEX, lo cual se ha incrementado posterior a la integración del fármaco a lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social.

El análisis del compromiso metastásico al diagnóstico mostró un patrón de diseminación liderado por metástasis óseas y pulmonares contralaterales, seguido de compromiso del sistema nervioso central y afectación pleural, con menor frecuencia de metástasis hepáticas, ganglionares no regionales y suprarrenales. Estos hallazgos reflejan el comportamiento clínico típico de esta neoplasia, en la cual se ha descrito una elevada carga metastásica al debut y una distribución frecuente hacia hueso, pleura, pulmón y cerebro. Es importante recalcar que una proporción considerable de pacientes presentó compromiso del SNC al diagnóstico, y además este figuró entre los sitios más frecuentes de progresión durante el seguimiento, lo que refuerza su papel como un órgano crítico en la evolución del CPCNP ALK positivo. Lo anterior demuestra la relevancia del uso de fármacos con adecuada penetración intracraneal, como alectinib, cuyo beneficio en SNC ha sido demostrado en los estudios pivotaes.

En este sentido, la alta frecuencia de afectación cerebral y el patrón de metástasis observado también resalta la importancia de una valoración inicial integral con estudios de estadiaje completos y de un seguimiento orientado no solo al control sistémico de la enfermedad, sino también a la detección temprana de complicaciones derivadas de los sitios metastásicos más frecuentes y del seguimiento del SNC en la práctica clínica, incluso en pacientes sin síntomas neurológicos evidentes, especialmente en sistemas de salud como el nuestro en donde el acceso a estudios de imagen puede ser variable.

También, en la presente investigación se planteó describir las variantes de fusión de ALK; sin embargo, esta información sólo pudo obtenerse en 12 pacientes, todos diagnosticados a partir de 2023, mientras que en 33 pacientes no se contó con dicha caracterización molecular. Por lo tanto, se expone una limitación importante de este estudio, en el cual la disponibilidad de la información depende de los recursos diagnósticos y del registro clínico existente; en consecuencia, no fue posible explorar posibles asociaciones entre las variantes moleculares y desenlaces clínicos como patrón metastásico, compromiso del sistema nervioso central o supervivencia. Al mismo tiempo, este hallazgo sugiere una evolución en los métodos diagnósticos utilizados en el país, dado que la incorporación más reciente de NGS ha permitido una caracterización molecular más detallada, mientras que en años previos la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados mediante inmunohistoquímica o FISH, técnicas adecuadas para detectar reordenamientos de ALK, pero no para definir con precisión la variante de fusión.

En relación con la supervivencia libre de progresión, la mediana observada fue de 49 meses, valor superior al reportado en la actualización a cinco años del estudio ALEX, en la cual la mediana de SLP con alectinib fue de 34.8 meses. Este hallazgo no debe interpretarse como evidencia de superioridad frente a los ensayos clínicos, ya que es probable que esta diferencia esté influida por el tamaño reducido de la muestra, la posibilidad de cálculos menos precisos y las diferencias en las características clínicas de los pacientes. Sumado a esto, en la práctica clínica en Costa Rica existe una amplia disparidad en el acceso a estudios de imagen (ej: resonancia magnética), en la obtención de los

reportes y en la periodicidad del seguimiento, lo cual puede condicionar una detección tardía de metástasis o progresión. Este aspecto es relevante en SNC, considerando que constituye uno de los principales sitios de progresión, tal como se señaló previamente, aunque también podría influir en la identificación oportuna de progresión en otros órganos frecuentemente comprometidos. Como consecuencia, estas diferencias podrían haber impactado la estimación de la supervivencia libre de progresión observada en este estudio.

De manera similar, la mediana de supervivencia global fue de 78 meses, resultado cercano al análisis final de supervivencia global del estudio ALEX, que reportó una mediana de 81.1 meses para alectinib. Aparte de la progresión tumoral, que fue la principal causa de muerte, se registraron fallecimientos relacionados a otras causas no oncológicas, tales como infecciones severas, lo que demuestra que la evolución de estos pacientes no depende exclusivamente del control oncológico, sino también de las comorbilidades y estado funcional del paciente y de factores externos como complicaciones por procedimientos médicos. También, resulta relevante considerar que actualmente en Costa Rica ya existe acceso a otros inhibidores de tirosina quinasa en líneas posteriores y que los pacientes pueden recibir estas terapias subsecuentes.

En cuanto a los efectos adversos, el perfil observado fue favorable y consistente con el descrito en los ensayos clínicos pivotaes, caracterizados por ser de baja gravedad, predominando los eventos grado 1 (de acuerdo a la escala de gravedad CTCAE v5), siendo los efectos secundarios más frecuentes la anemia, elevación de fosfatasa alcalina y elevación de transaminasas. Las toxicidades severas fueron poco comunes; únicamente se documentó un evento grado 4 y no se registraron eventos grado 5. Estos hallazgos apoyan la buena tolerabilidad de alectinib en la práctica clínica real y explican, al menos en parte, la posibilidad de mantener el tratamiento durante períodos prolongados.

Sin embargo, es importante recordar la naturaleza retrospectiva de este estudio, en donde el análisis podría tener un sesgo importante, principalmente en términos de registro de la información en el expediente digital (no se realizó el seguimiento de eventos adversos en 9 pacientes y no se realizaron laboratorios periódicos en la mayoría de los casos, incluyendo la ausencia de valoraciones de creatinfosfoquinasa [CPK]), lo cual pudo deberse a obstáculos para la toma de laboratorios por parte de los pacientes y ausencia de una monitorización estrecha y clasificación de acuerdo a la gravedad por parte de los clínicos.

Conclusión

En resumen, se logró describir una experiencia favorable con el uso de alectinib en la vida real en Costa Rica, demostrando que las características clínicas de los pacientes corresponden al perfil típico de la enfermedad y que los desenlaces clínicos en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y perfil de seguridad respaldan la continuación del uso de este medicamento por parte de la seguridad social de nuestro país en esta población.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo. En primer lugar, el tamaño muestral pequeño limita la precisión de las estimaciones de supervivencia. En segundo lugar, la ausencia de información molecular en la mayoría de los pacientes limitó la posibilidad de explorar asociaciones entre variantes moleculares y desenlaces clínicos. Adicionalmente, la diferencia en los esquemas de seguimiento, aunado a la dificultad para el acceso a los estudios de imagen y laboratorios podrían haber afectado la estimación de la supervivencia y la descripción de los eventos adversos mencionados.

También, durante el periodo analizado se presentó el hackeo de los expedientes clínicos digitales de la Caja Costarricense del Seguro Social, lo cual tuvo como consecuencia un subregistro por pérdida de la información, confirmando una posible subestimación de eventos y sesgo en los resultados.

Recomendaciones

1. Fortalecer el diagnóstico molecular temprano en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, especialmente en aquellos con histología de adenocarcinoma, dado que la identificación oportuna de reordenamientos en el gen ALK permite iniciar de forma temprana terapias dirigidas.
2. Ampliar la caracterización molecular mediante técnicas como secuenciación de nueva generación, lo que permitiría identificar variantes específicas del reordenamiento y posibles alteraciones concomitantes que podrían tener implicaciones pronósticas o terapéuticas en el futuro.
3. Se recomienda realizar evaluación del sistema nervioso central mediante resonancia magnética cerebral o, en caso de limitaciones para el acceso a la misma, una tomografía cerebral al momento del diagnóstico y durante el seguimiento clínico, incluso en pacientes asintomáticos, con el fin de detectar de forma temprana la presencia de metástasis cerebrales.
4. Mantener un monitoreo clínico y de laboratorios periódico, especialmente mediante la evaluación de hemograma, CPK y pruebas de función hepática, para detectar de manera temprana posibles toxicidades y realizar ajustes oportunos en el tratamiento.
5. Fortalecer los equipos multidisciplinarios, promoviendo la discusión de casos en comités oncológicos que incluyan oncología médica, neumología, patología, radiología y otras especialidades relevantes, de esta manera se favorece una toma de decisiones más individualizada, optimizando el manejo clínico y mejorando potencialmente los resultados en los pacientes.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):33–60.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Global cancer burden and projections to 2050. *Lancet Oncol.* 2024.
3. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48.
4. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer. *Lancet.* 2021;397(10290):1808–1829.
5. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):136–148.
6. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640–649.
7. Ministerio de Salud de Costa Rica. Registro Nacional de Tumores. Incidencia y mortalidad por cáncer en Costa Rica. San José: Ministerio de Salud; últimos datos disponibles.
8. World Health Organization. Cancer Country Profile: Costa Rica. Geneva: WHO; 2020.
9. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92–98.
10. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel in advanced NSCLC. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):597–604.
11. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for stage IV NSCLC with driver alterations: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021;39(9):1040–1091.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2024). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
13. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive NSCLC: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654–1667.
14. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2371–2381.
15. Drlon A, Siena S, Ou SI, Patel M, Ahn MJ, Lee J, et al. Safety and antitumor activity of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731–739.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627–1639.
17. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive NSCLC. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823–1833.
18. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in previously treated NSCLC. *Lancet.* 2017;389(10066):255–265.

19. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078–2092.
20. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, Look AT. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281–1284.
21. 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*. 2007;448(7153):561–566.
22. Hallberg B, Palmer RH. The role of ALK in cancer biology. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl 3):iii4–iii15.
23. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1105–1111.
24. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and ALK. *Annu Rev Med*. 2013;64:243–258.
25. 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(23):2167–2177.
26. Yoshida T, Oya Y, Tanaka K, Shimizu J, Horio Y, Kuroda H, et al. Differential crizotinib response duration among ALK fusion variants in NSCLC. *J Clin Oncol*. 2016;34(28):3383–3389.
27. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov*. 2017;7(2):137–155.
28. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4247–4253.
29. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*. 2013;18(7):865–875.
30. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100866. doi:10.1371/journal.pone.0100866.
31. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2015;10(4):673–680.
32. Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1881–1888.
33. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):e443–e445.
34. Marchetti A, Barberis M, Papotti M, Rossi G, Franco R, et al. Multicenter comparison of ALK testing methods in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):487–495.
35. Mino-Kenudson M. Markers for ALK gene rearrangement in lung cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9):1286–1292.
36. 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(18):1693–1703.

37. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement. *Ann Oncol*. 2018;29(7):iv1–iv10.
38. Yoshida T, Oya Y, Tanaka K, Shimizu J, Horio Y, Kuroda H, et al. Differential crizotinib response duration among ALK fusion variants. *Clin Cancer Res*. 2016;22(5):1011–1020.
39. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92–98.
40. 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(23):2167–2177.
41. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385–2394.
42. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive NSCLC. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):1011–1019.
43. 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. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118–1133.
44. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive NSCLC (ALEX). *N Engl J Med*. 2017;377(9):829–838.
45. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-1064.
46. Peters S, Camidge DR, Dziadziuszko R, Gadgeel S, Shaw AT, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in previously untreated ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the phase III ALEX study. *Ann Oncol*. 2026;37(1):92-103.
47. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in Japanese patients (J-ALEX). *Lancet*. 2017;390(10089):29–39.
48. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in ALK-positive NSCLC. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590–1599.
49. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in ALK-positive lung cancer (CROWN). *N Engl J Med*. 2020;383(21):2018–2029.
50. Camidge DR, Peters S, Mok T, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Updated safety and efficacy of alectinib from the ALEX trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1233–1243.
51. Novartis Pharmaceuticals. Alectinib prescribing information. *FDA label*. 2021.
52. Gadgeel SM, Shaw AT, Govindan R, Gandhi L, Socinski MA, Camidge DR, et al. Safety profile of alectinib in ALK-positive NSCLC. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):abstr 9008.
53. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, Yeap BY, Schrock AB, Dagogo-Jack I, et al. Impact of ALK inhibitor sequencing on survival in ALK-positive NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1693–1703.