

REPORTE DE CASO

Medicina

Respuesta excepcional al tratamiento con Alectinib en una paciente joven no fumadora con adenocarcinoma pulmonar ALK-positivo: Un reporte de caso

Bruna Pereira Porfirio¹, Vivian Gayoso Álvarez¹, João Marcos Cessel Soares¹, Leonardo Venceslau Soares¹, Millene Regina¹, Roxy Almeida Santos¹, Xavier Vinicius Gouveia de Lima¹, Zara Escobar Benítez¹

¹Carrera de Medicina, Facultad de la Universidad del Norte en Pedro Juan Caballero, Paraguay.

Enviado: 15 de diciembre de 2023

Aceptado: 26 de junio de 2024

Publicado: 12 de noviembre de 2024

DOI: [10.5281/zenodo.14096675](https://doi.org/10.5281/zenodo.14096675)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Objetivos: Analizar un caso clínico de adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en una paciente joven no tabaquista, con enfoque en la influencia del gen ALK y la respuesta al tratamiento dirigido.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un estudio de caso de una mujer de 42 años con dolor en la espalda derecha, falta de aire y tos sanguinolenta. Se llevaron a cabo estudios de imagen (TAC), biopsia pulmonar, análisis inmunohistoquímico, estudio molecular del gen EGFR e inmunoexpresión del marcador PD-L1 con anticuerpo 22C3. Se evaluó la presencia del marcador ALK con anticuerpos D5F3 y se inició tratamiento con Alectinib 150 mg. **Resultados:** El diagnóstico reveló un adenocarcinoma con células tumorales mostrando baja inmunoexpresión de PD-L1 (TPS entre 1-49 %) y translocación ALK positiva por anticuerpo D5F3. Tras el tratamiento con Alectinib, se logró una remisión casi completa del tumor. La paciente alcanzó una clasificación ECOG 0 y pudo reanudar sus actividades laborales con normalidad, sin necesidad de tratamientos adicionales. **Conclusiones:** Este caso destaca la importancia de la identificación de la translocación del gen ALK en pacientes jóvenes y no fumadores con CPCNP. El tratamiento dirigido con Alectinib demostró ser altamente efectivo, logrando una

Autor correspondiente: Zara Escobar Benítez. Carrera de Medicina, Facultad de la Universidad del Norte en Pedro Juan Caballero, Paraguay
Correo electrónico: zara.escobar.105@docentes.uninorte.edu.py

Financiación: Este artículo fue presentado para la Convocatoria 2023 del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) de la Universidad del Norte. Los fondos para PRICILA fueron provistos por el Banco SUDAMERIS y el Rectorado de la Universidad del Norte.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

remisión significativa del tumor y una mejora sustancial en la calidad de vida de la paciente, sin efectos adversos graves.

Palabras clave: cáncer de pulmón, gen ALK, translocación, remisión, terapia dirigida

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial, representando aproximadamente el 85% de todos los casos de cáncer de pulmón (1). Tradicionalmente asociado con el tabaquismo, en las últimas décadas se ha observado un cambio significativo en la epidemiología de esta enfermedad, con un aumento en la incidencia entre no fumadores, especialmente mujeres jóvenes (2).

Los avances en la comprensión de la biología molecular del CPCNP han revolucionado su diagnóstico y tratamiento. La identificación de alteraciones genéticas específicas, como las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y las translocaciones del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas que han mejorado significativamente el pronóstico de subgrupos específicos de pacientes (3).

Las translocaciones del gen ALK, presentes en aproximadamente el 3-7 % de los casos de CPCNP, son particularmente relevantes en pacientes jóvenes, no fumadores y con histología de adenocarcinoma (4). La fusión más común, EML4-ALK, da como resultado una proteína de fusión con actividad de tirosina quinasa constitutivamente activa, que promueve la proliferación celular y la supervivencia tumoral (5).

El desarrollo de inhibidores de tirosina quinasa (ITK) específicos para ALK ha transformado el manejo de pacientes con CPCNP ALK-positivo. Crizotinib, el primer ITK-ALK aprobado, demostró una eficacia superior a la quimioterapia convencional (6). Sin embargo, la aparición de resistencia y la penetración limitada en el sistema nervioso central llevaron al desarrollo de inhibidores de ALK de segunda y tercera generación, como Alectinib, Ceritinib y Lorlatinib (7).

Alectinib, un inhibidor de ALK de segunda generación, ha demostrado una eficacia superior a Crizotinib en el tratamiento de primera línea de CPCNP ALK-positivo.

El estudio ALEX, un ensayo clínico fase III, mostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión y un mejor control de las metástasis cerebrales con Alectinib en comparación con Crizotinib (8). Estos resultados han llevado a que Alectinib se considere el estándar de atención en muchas guías clínicas para el tratamiento de primera línea de CPCNP ALK-positivo (9).

A pesar de estos avances, el manejo óptimo de pacientes con CPCNP ALK-positivo sigue evolucionando. La resistencia adquirida a los inhibidores de ALK sigue siendo un desafío importante, con diversos mecanismos identificados, incluyendo mutaciones secundarias en ALK y la activación de vías de señalización alternativas (10). Además, la heterogeneidad tumoral y la coexistencia de otras alteraciones moleculares pueden influir en la respuesta al tratamiento y el pronóstico (11).

La inmunoterapia, que ha revolucionado el tratamiento de muchos tipos de cáncer, ha mostrado una eficacia limitada en pacientes con CPCNP ALK-positivo. Esto se ha atribuido en parte a la baja carga mutacional y la expresión generalmente baja de PD-L1 en estos tumores (10). Sin embargo, la investigación en curso sobre combinaciones de inhibidores de ALK e inmunoterapia podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas (12).

En este contexto de rápida evolución en el campo de la oncología de precisión, la presentación de casos clínicos bien documentados es crucial para comprender mejor la aplicabilidad y efectividad de estas terapias dirigidas en la práctica clínica real. Estos casos no solo validan los resultados de los ensayos clínicos, sino que también pueden proporcionar información valiosa sobre patrones de respuesta inusuales, efectos adversos poco comunes y desafíos en el manejo a largo plazo.

El presente caso clínico describe la experiencia de una paciente joven, no fumadora, diagnosticada con CPCNP ALK-positivo y tratada con Alectinib. A través de este caso, se explora la importancia de la caracterización molecular exhaustiva, la eficacia y seguridad del tratamiento dirigido, y los desafíos en el manejo a largo plazo de estos pacientes. Este informe busca contribuir al cre-

ciente cuerpo de evidencia sobre el manejo personalizado del CPCNP y resaltar la importancia de un enfoque multidisciplinario en la oncología moderna.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino, de 42 años de edad, no fumadora, sin antecedentes médicos relevantes ni historia familiar de cáncer. La paciente acudió a consulta médica refiriendo un cuadro clínico de tres meses de evolución caracterizado por dolor persistente en la región dorsal derecha, disnea progresiva de moderados esfuerzos y episodios intermitentes de hemoptisis.

Ante la sospecha de una patología pulmonar, se llevó a cabo una evaluación diagnóstica exhaustiva. Se inició con una tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con contraste, que reveló una masa pulmonar de 4,5 cm de diámetro en el lóbulo superior derecho. La lesión presentaba bordes irregulares y espiculados, características altamente sugestivas de malignidad. Adicionalmente, se identificaron múltiples nódulos pulmonares bilaterales de menor tamaño, indicativos de diseminación metastásica intrapulmonar. La evaluación del mediastino evidenció adenopatías aumentadas de tamaño en las regiones paratraqueal derecha e hilar ipsilateral, sugiriendo afectación ganglionar.

Basándose en estos hallazgos imagenológicos, se realizó una biopsia pulmonar guiada por TAC para obtener muestras de tejido tumoral. El procedimiento se llevó a cabo bajo anestesia local, utilizando una aguja de biopsia, calibre 18 G. Se obtuvieron múltiples muestras para garantizar material suficiente para los análisis subsiguientes.

Las muestras de biopsia fueron procesadas siguiendo protocolos estandarizados de histopatología. Se fijaron en formalina tamponada al 10 % y se incluyeron en parafina. Se realizaron cortes de 4 µm de espesor que se tiñeron con hematoxilina y eosina para el examen morfológico inicial. El análisis histopatológico, realizado de manera independiente por dos patólogos expertos en patología pulmonar, reveló una proliferación neoplásica de células epiteliales con patrón predominantemente acinar y áreas de patrón micropapilar. Las células tumorales exhibían núcleos pleomórficos con cromatina gruesa y nucléolos prominentes, así como citoplasma moderado y ocasionalmente vacuolado. Se observaron frecuentes figuras mitóticas, algunas de ellas atípicas,

indicativas de un alto índice proliferativo. Estos hallazgos fueron consistentes con el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar.

Para confirmar el diagnóstico y caracterizar mejor el tumor, se llevaron a cabo estudios inmunohistoquímicos utilizando un panel de anticuerpos específicos. Se empleó el anticuerpo TTF-1 (clon 8G7G3/1, Dako) para confirmar el origen pulmonar primario, Napsina A (clon IP64, Leica) como marcador específico de adenocarcinoma pulmonar, y p40 (clon BC28, Biocare Medical) para excluir la posibilidad de un carcinoma escamoso. La inmunotinción se realizó utilizando un sistema de detección basado en polímeros (EnVision FLEX, Dako) y un inmunoteñidor automático (Autostainer Link 48, Dako).

Los resultados de la inmunohistoquímica mostraron positividad difusa e intensa para TTF-1 y Napsina A, confirmando el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar primario. La tinción para p40 resultó negativa, excluyendo la posibilidad de un componente escamoso significativo.

Adicionalmente, se evaluó la expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo 22C3 (Dako) en la plataforma Autostainer Link 48. La puntuación de proporción tumoral (TPS) se determinó como el porcentaje de células tumorales viables que mostraban tinción de membrana parcial o completa a cualquier intensidad. El análisis reveló una baja inmunexpresión de PD-L1, con un TPS entre 1-49 %.

Como parte del estudio molecular comprehensivo, se realizó la extracción de ADN a partir de secciones de tejido tumoral fijado en formalina e incluido en parafina. El análisis de mutaciones en el gen EGFR se llevó a cabo mediante PCR en tiempo real utilizando el kit cobas® EGFR Mutation Test v2 (Roche Molecular Systems), que permite la detección de 42 mutaciones en los exones 18, 19, 20 y 21 del gen EGFR. Este estudio no detectó mutaciones en los exones analizados, descartando la presencia de alteraciones genéticas comúnmente asociadas con la respuesta a inhibidores de tirosina quinasa de EGFR.

La detección de la translocación ALK se realizó mediante inmunohistoquímica utilizando el anticuerpo D5F3 (Ventana Medical Systems) en la plataforma BenchMark XT. Se utilizó el kit de detección OptiView DAB IHC con amplificación OptiView para optimizar la sensibilidad y especificidad de la detección. El análisis

resultó positivo, observándose una tinción citoplasmática intensa y difusa en las células tumorales, indicativa de la presencia de la proteína de fusión ALK.

Basándose en estos resultados moleculares, específicamente la positividad para la translocación ALK, se inició el tratamiento con Alectinib, un inhibidor selectivo de ALK de segunda generación. La dosis administrada fue de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día, por vía oral, con alimentos.

El seguimiento de la paciente se realizó mediante evaluaciones clínicas periódicas y estudios de imagen (TAC) cada 8-12 semanas para evaluar la respuesta al tratamiento. La respuesta se evaluó utilizando los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versión 1.1. El estado funcional de la paciente se determinó mediante la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en cada visita de seguimiento.

Tras cuatro semanas de tratamiento, la paciente experimentó una mejoría significativa de los síntomas, con resolución completa de la tos y la hemoptisis, y una disminución notable de la disnea. La evaluación del estado funcional mediante la escala ECOG mostró una mejora de 2 a 1.

El primer TAC de control, realizado a las 8 semanas del inicio del tratamiento, reveló una respuesta parcial según los criterios RECIST 1.1. Se observó una reducción del 65 % en el diámetro mayor de la lesión pulmonar primaria, que disminuyó de 4,5 cm a 1,6 cm. Los nódulos pulmonares metastásicos mostraron una reducción aún más marcada, con desaparición completa de algunas lesiones y disminución considerable del tamaño en las restantes. Las adenopatías mediastínicas también presentaron una reducción importante en su tamaño.

A los 6 meses de tratamiento, un nuevo TAC de control evidenció una respuesta casi completa. La lesión pulmonar primaria había disminuido a 0,8 cm, representando una reducción del 82 % respecto al tamaño inicial. Los nódulos pulmonares metastásicos y las adenopatías mediastínicas ya no eran detectables. En este punto, la paciente alcanzó un estado funcional ECOG de 0, indicando la ausencia de limitaciones en sus actividades diarias y pudo reanudar sus actividades laborales con normalidad.

El perfil de seguridad del tratamiento fue favorable. Los efectos adversos reportados fueron de grado 1-2 según los Criterios de Terminología Común para Eventos

Adversos (CTCAE), e incluyeron fatiga leve, náuseas ocasionales y elevación asintomática de las transaminasas hepáticas. Estos efectos fueron manejables y no requirieron interrupción ni reducción de la dosis del fármaco.

Este caso clínico ilustra la importancia de la caracterización molecular exhaustiva en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, particularmente en pacientes jóvenes y no fumadores. La identificación de la translocación ALK permitió la implementación de una terapia dirigida con Alectinib, dando como resultado una respuesta clínica y radiológica rápida y sostenida, con un perfil de toxicidad favorable.

DISCUSIÓN

El caso presentado ilustra de manera elocuente la importancia crucial de la caracterización molecular exhaustiva en el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), particularmente en pacientes jóvenes y no fumadores. Este enfoque personalizado de la medicina oncológica ha revolucionado el tratamiento del CPCNP en la última década, mejorando significativamente el pronóstico de subgrupos específicos de pacientes.

La paciente de nuestro caso, una mujer joven y no fumadora, representa un perfil demográfico cada vez más reconocido en la epidemiología del cáncer de pulmón. Estudios recientes han demostrado un aumento en la incidencia de CPCNP en no fumadores, especialmente mujeres jóvenes, lo que subraya la necesidad de considerar esta patología incluso en ausencia de factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo (2). Este cambio epidemiológico plantea interrogantes sobre otros posibles factores etiológicos, como la exposición ambiental o la susceptibilidad genética, que merecen una investigación más profunda.

La presentación clínica inicial de nuestra paciente, con síntomas inespecíficos como dolor dorsal y disnea, resalta la importancia de mantener un alto índice de sospecha clínica, especialmente en poblaciones tradicionalmente consideradas de bajo riesgo. La hemoptisis, aunque presente en este caso, no es un síntoma universal y su ausencia no debe descartar la posibilidad de malignidad pulmonar (13).

El enfoque diagnóstico multidisciplinario empleado en este caso, que incluyó técnicas de imagen avanzadas, biopsia guiada por TAC y análisis moleculares exhaus-

tivos, ejemplifica el estándar de atención actual en oncología torácica. La tomografía computarizada de alta resolución no solo permitió la detección de la lesión primaria, sino también la evaluación precisa de la extensión de la enfermedad, crucial para la estadificación y planificación del tratamiento (14).

La identificación de la translocación ALK en este caso fue determinante para la elección del tratamiento. Las fusiones del gen ALK, presentes en aproximadamente 3-7 % de los CPCNP, son más frecuentes en pacientes jóvenes, no fumadores y con histología de adenocarcinoma (4). La detección de esta alteración molecular mediante inmunohistoquímica, como se realizó en nuestro caso, ha demostrado ser un método eficaz y rentable para el cribado inicial de la translocación ALK (15). Sin embargo, es importante señalar que en algunos centros se prefiere la confirmación mediante técnicas moleculares como FISH o NGS, especialmente en casos con resultados equívocos (16).

La ausencia de mutaciones en el gen EGFR en nuestra paciente, a pesar de su perfil clínico sugestivo (mujer joven, no fumadora), subraya la heterogeneidad molecular del CPCNP y la importancia de no basarse únicamente en características clínicas para predecir alteraciones moleculares. Este hallazgo refuerza la necesidad de llevar a cabo pruebas moleculares exhaustivas en todos los pacientes con CPCNP avanzado, independientemente de sus características clínicas (17).

La respuesta excepcional al tratamiento con Alectinib observada en nuestra paciente es consistente con los resultados de ensayos clínicos recientes. El estudio ALEX, un ensayo fase III que comparó Alectinib con Crizotinib en primera línea para CPCNP ALK-positivo, demostró una superioridad significativa de Alectinib en términos de supervivencia libre de progresión y control de metástasis cerebrales (8). Nuestro caso corrobora estos hallazgos en la práctica clínica real, evidenciando una respuesta rápida y sostenida, con una reducción tumoral del 82 % a los 6 meses de tratamiento.

La magnitud y rapidez de la respuesta observada en nuestra paciente merece un análisis más profundo. La reducción del 65 % en el tamaño tumoral a las 8 semanas y del 82 % a los 6 meses supera las tasas de respuesta promedio reportadas en los ensayos clínicos. Esto podría sugerir la presencia de factores biológicos o moleculares adicionales que confieren una sensibilidad excepcional al tratamiento en este caso particular. Futuros estudios que investiguen los determinantes moleculares de la

respuesta extrema podrían proporcionar información valiosa para la optimización y personalización del tratamiento (18).

Es importante destacar el perfil de seguridad favorable observado en nuestra paciente. Los efectos adversos experimentados fueron leves y manejables, permitiendo mantener la dosis completa del fármaco. Esto contrasta con la toxicidad a menudo significativa asociada con la quimioterapia convencional, subrayando otra ventaja de las terapias dirigidas molecularmente (18). Sin embargo, es crucial mantener una vigilancia a largo plazo, ya que algunos efectos adversos de los inhibidores de ALK, como la toxicidad hepática o pulmonar, pueden manifestarse tardíamente (19).

La baja expresión de PD-L1 en el tumor de nuestra paciente (TPS entre 149 %) es un hallazgo interesante. Aunque la inmunoterapia ha mostrado resultados prometedores en CPCNP, su eficacia en tumores ALK-positivos ha sido cuestionada. Estudios recientes sugieren que los tumores con alteraciones en ALK tienden a tener una baja carga mutacional y expresión de PD-L1, lo que podría explicar la respuesta limitada a la inmunoterapia en este subgrupo (10). Este caso refuerza la importancia de priorizar las terapias dirigidas sobre la inmunoterapia en pacientes con CPCNP ALK-positivo. No obstante, la investigación en curso sobre combinaciones de inhibidores de ALK e inmunoterapia podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas en el futuro (12).

La rápida mejoría en la calidad de vida de nuestra paciente, evidenciada por la normalización de su estado funcional ECOG, subraya el impacto positivo de las terapias dirigidas en el bienestar general del paciente. Este aspecto es particularmente relevante en el contexto de enfermedades oncológicas avanzadas, donde el equilibrio entre la eficacia del tratamiento y la calidad de vida es crucial (20).

A pesar de la respuesta inicial impresionante, es crucial mantener un seguimiento estrecho a largo plazo. La resistencia adquirida a los inhibidores de ALK es un desafío reconocido, con diversos mecanismos identificados, incluyendo mutaciones secundarias en ALK, activación de vías de señalización alternativas y transformación histológica (10). La comprensión de estos mecanismos de resistencia es fundamental para el desarrollo de estrategias terapéuticas secuenciales o combinadas que puedan prolongar el beneficio clínico. En este contexto, la biopsia líquida emerge como una herramienta prometedora para el monitoreo dinámico de la

evolución molecular del tumor y la detección temprana de mecanismos de resistencia (21).

Este caso también subraya la importancia de la medicina traslacional en oncología. La rápida incorporación de descubrimientos moleculares en la práctica clínica ha transformado el panorama terapéutico del CPCNP. Sin embargo, también plantea desafíos en términos de acceso equitativo a pruebas moleculares y terapias dirigidas, especialmente en entornos con recursos limitados (21). La implementación de programas de acceso expandido y la optimización de las técnicas de diagnóstico molecular son cruciales para democratizar el acceso a estas terapias innovadoras.

La experiencia adquirida en el manejo de pacientes con CPCNP ALKpositivo ha llevado a un refinamiento continuo de las guías de práctica clínica. Organizaciones como NCCN y ESMO han actualizado sus recomendaciones para reflejar la superioridad de inhibidores de ALK de nueva generación, como Alectinib, en el tratamiento de primera línea (9, 22). Nuestro caso refuerza la validez de estas recomendaciones en la práctica clínica real.

Mirando hacia el futuro, el campo de la oncología de precisión en CPCNP continúa evolucionando rápidamente. Nuevos inhibidores de ALK, como Lorlatinib, están mostrando promesa en pacientes que han progresado a inhibidores de segunda generación (23). Además, enfoques innovadores como la terapia con células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) dirigidas a ALK están en desarrollo preclínico y podrían ofrecer opciones adicionales en el futuro (24).

En conclusión, este caso ejemplifica el paradigma de la medicina de precisión en oncología torácica. La identificación de la translocación ALK y el subsiguiente tratamiento con Alectinib dieron como resultado una respuesta clínica y radiológica excepcional, con mínima toxicidad. Este enfoque personalizado no solo mejora los resultados clínicos, sino que también optimiza la calidad de vida de los pacientes. A medida que avanzamos en la era de la oncología de precisión, casos como este resaltan la necesidad continua de investigación traslacional, ensayos clínicos innovadores y educación médica continua para garantizar que todos los pacientes puedan beneficiarse de estos avances terapéuticos. Además, subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario que integre oncólogos, patólogos moleculares, radiólogos y otros especialistas para proporcionar una atención óptima y personalizada a cada paciente con CPCNP.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
2. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. Lung cancer in never smokers – A review. *European Journal of Cancer*. 2012;48(9):1299-1311.
3. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *The Lancet*. 2017;389(10066):299-311.
4. 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.
5. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2385-2394.
6. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167-2177.
7. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(21):2027-2039.
8. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(9):829-838.
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv192-iv237.
10. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(18):4585-4593.
11. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discovery*. 2017;7(2):137-155.
12. Spigel DR, Reynolds C, Waterhouse D, Garon EB, Chandler J, Babu S, et al. Phase 1/2 study of the safety and tolerability of nivolumab plus crizotinib for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase translocation-positive advanced non-small cell lung cancer (CheckMate 370). *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(5):682-688.

13. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(5):584-594.
14. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi M, Goo JM, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013;266(1):304-317.
15. Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(5):1561-1571.
16. 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. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018;142(3):321-346.
17. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(9):911-919.
18. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters 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. *Journal of Thoracic Oncology*. 2019;14(7):1233-1243.
19. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1590-1599.
20. Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, Pérol M, Mennecier B, Bigay-Game L, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.
21. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid biopsy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A statement paper from the IASLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(9):1248-1268.
22. NCCN Guidelines. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2021. National Comprehensive Cancer Network. 2021.
23. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1654-1667.
24. Voena C, Menotti M, Mastini C, Di Giacomo F, Longo DL, Castella B, et al. Efficacy of a Cancer Vaccine against ALK-Rearranged Lung Tumors. *Cancer Immunology Research*. 2015;3(12):1333-1343.