

Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión

**Therapeutic options for lung
cancer with ALK or ROS1 (+)
rearrangement. First line and
progression management**

Opciones terapéuticas para el cáncer de pulmón con reordenamiento de ALK o ROS1 (+). Primera línea y manejo de la progresión

Therapeutic options for lung cancer with ALK or ROS1 (+) rearrangement. First line and progression management

Enric Carcereny, Marc Cucurull, Pau Guillén

Instituto Catalán de Oncología (ICO). Badalona, Barcelona

Correspondencia: Enric Carcereny. Instituto Catalán de Oncología (ICO). Carretera de Can Ruti, 21.^ª. 08916 Badalona, Barcelona
e-mail: ecarcereny@iconcologia.net

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

RESUMEN

Hace 20 años, el descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica supuso un cambio de paradigma en el abordaje y en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

Las primeras alteraciones que se descubrieron fueron las mutaciones de EGFR. Su descubrimiento y tratamiento específico con inhibidores tirosina-cinasa (ITQ) consiguieron cambiar la historia natural del cáncer de pulmón. A esta alteración le siguieron muchas otras alteraciones moleculares, como ALK, ROS1, MET, NTKR, BRAF, HER2, KRAS, etc. En todas ellas, cuando se tratan de manera adecuada con fármacos diana, se reproducen los datos de eficacia en tasa de respuesta, en supervivencia libre de progresión y en calidad de vida, e incluso, en algunos estudios, se demuestra un beneficio en supervivencia global.

En el caso concreto de los carcinomas de pulmón con reordenamiento de ALK o de ROS1, estos datos se han confirmado en varios estudios, que se detallan en esta revisión.

A pesar de todos estos avances, muchos son los retos que quedan en este subgrupo de pacientes, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, tanto de primera línea como a la progresión o el acceso a los fármacos.

Palabras clave: Reordenamiento de ALK. Reordenamiento de ROS1. Inhibidores de tirosina-cinasa.

ABSTRACT

20 years ago, the discovery of the mechanisms of oncogenic addiction represented a paradigm shift in the approach and treatment of patients with lung cancer.

The first alterations that were discovered were EGFR mutations. Its discovery and specific treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) managed to change the natural history of lung cancer. This alteration was followed by many other molecular alterations such as ALK, ROS1, MET, NTKR, BRAF, HER2, KRAS... All of them, when adequately treated with target drugs, reproduce the efficacy data in response rate, progression-free survival and quality of life, and in some studies a benefit in overall survival is even demonstrated.

In the specific case of lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement, these data have been confirmed in several studies, which are detailed in this review.

Despite all these advances, there are many challenges that remain in this subgroup of patients; both in diagnosis and in treatment, both first line and progression, or access to drugs.

Keywords: ALK rearrangements. ROS1 rearrangements. Tyrosine kinase inhibitor.

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha supuesto la segunda gran revolución en el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón, pero no debemos

olvidar que el primer gran cambio vino de la mano del diagnóstico molecular y de la posibilidad de tratar a los pacientes de forma individualizada en función de estos hallazgos moleculares. Los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que subyacen en el desarrollo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) han supuesto un cambio de paradigma en esta enfermedad. El éxito de los tratamientos frente a tumores con mecanismos de adicción oncogénica ha hecho que la búsqueda de nuevas dianas moleculares y de tratamientos dirigidos cada vez más activos se hayan desarrollado exponencialmente.

Las primeras alteraciones moleculares en descubrirse y tratarse de manera específica fueron las mutaciones del gen *EGFR* (*Epidermal Growth Factor Receptor*) (1,2). El éxito de los inhibidores de tirosinasa (ITQ) en esta subpoblación de pacientes, como gefitinib (3-5), erlotinib (6,7) y afatinib (8,9), abrieron las puertas para la búsqueda de nuevas alteraciones moleculares en el cáncer de pulmón.

La rápida y eficiente identificación de mecanismos de adicción oncogénica en el *CPCNP* (10) ha revelado que las alteraciones moleculares más frecuentes afectan a los genes *KRAS*, *EGFR* y *ALK*. Pero más allá de estas más frecuentes, existen otras 10 alteraciones genéticas como mínimo, con una prevalencia inferior al 5 % en CPCNP, entre las que se incluyen las que afectan a los genes *ROS1*, *HER2* o *BRAF*, entre otros (11).

En esta revisión nos centraremos en dos de estas alteraciones, relacionadas entre sí, tanto desde el punto de vista de su desarrollo filogenético como desde su tratamiento. Estas son los reordenamientos de *ALK* y *ROS1*.

REORDENAMIENTOS DE ALK

El reordenamiento de *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) se describió por primera vez en líneas celulares de linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes (12). Se identificó una proteína de fusión, producto de la translocación cromosómica (2; 5) entre el gen *NPM*

(*nucleophosmin*), situado en el cromosoma 5q35, con el gen de una proteína tirosina-cinasa, *ALK*, en el cromosoma 2p23. Esta proteína quimérica NPM-ALK contiene la porción N-terminal del NPM unida al dominio tirosina-cinasa de la proteína ALK.

Se desconoce el papel del receptor ALK en mamíferos en condiciones fisiológicas, aunque se cree que participa en el desarrollo y en la diferenciación del sistema nervioso. La proteína ALK en el adulto se expresa de manera escasa y restringida al sistema nervioso central (13). Se ha visto que ALK es inactivo en ausencia de unión al ligando, y que su expresión aumenta en la apoptosis, mientras que su activación constitutiva o a través de la unión al ligando lleva a una disminución de la apoptosis (14).

Su activación constitutiva lleva a la transformación oncogénica mediante la fosforilación de los sustratos citoplasmáticos de forma aberrante y la desregulación de las vías de señalización intracelulares.

En 2007 se describió la existencia del reordenamiento de ALK con el gen *EML-4* (*Echinoderm Microtubule associated protein Like-4*, en el CPCNP (15,16). Desde entonces, se han descrito otros genes con los que puede existir translocación con ALK y múltiples variantes de translocación *EML-4/ALK*. El gen de fusión *EML4-ALK* se produce como consecuencia de la inversión del fragmento del brazo corto del cromosoma 2 entre los loci 2p21 y 2p23, donde se encuentran los genes *EML-4* y *ALK*, respectivamente. Se han descrito distintos puntos de rotura en *EML-4*, en los exones 2, 6, 13, 14, 15, 18 y 20 (17). Sin embargo, la rotura en *ALK* se produce siempre en el exón 20 del gen, que contiene el dominio intracitoplasmático completo del receptor. La translocación más frecuente es E13; A20 (33 %), seguida de E6a7b; A20 (29 %) y E20; A20 (9 %) (18) (Fig. 1)

Métodos de detección

El desarrollo de tratamientos efectivos frente a los reordenamientos de ALK lleva a la necesidad inmediata de técnicas que permitan su correcta identificación.

El FISH (*Fluorescence In Situ Hibridation*), RT-PCR (*Retrotranscriptasa Polimerasa Chain Reaction*) y la IHC (*inmunohistochemistry*), que se utilizaron hace unos años, se han sustituido en los últimos años por la NGS (*Next Generation Sequencing*) (19,20).

Las guías actuales recomiendan la realización de un test que permita la realización simultánea de aquellas alteraciones que son accionables (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, NTRK, MET, RET, HER2 [ERBB2] y PD-L1), por lo que las técnicas de diagnóstico gen a gen se han sustituido por aquellas técnicas englobadas dentro del término NGS, que permiten un estudio simultáneo de varios genes, así como una optimización de la muestra patológica. Las técnicas gen a gen se reservan para aquellas situaciones en las que no es posible realizar una técnica de NGS. Habitualmente, por la cantidad de muestra disponible, algo que ocurre con cierta frecuencia en el diagnóstico de los pacientes con CPCNP.

La FISH identifica las alteraciones cromosómicas. Presenta las limitaciones de su complejidad y de no estar disponible en todos los hospitales. Mediante esta técnica puede identificarse cualquier reordenamiento de ALK, conocido o no. Además, permite el uso de muestras de archivo parafinadas. Esta técnica emplea dos sondas marcadas que se unen a los dos fragmentos opuestos del punto de corte de ALK. En ausencia de translocación, el material genético está cercano. Se considera positivo cuando aparecen señales rojas y verdes separadas por una distancia superior a dos señales o señales rojas solas; en ambos casos, en más de un 15 % de las células. Durante mucho tiempo ha sido el tratamiento de referencia para la determinación de reordenamientos de ALK y ROS1.

La RT-PCR identifica fragmentos de ARN mensajero. La técnica es rápida y sencilla, pero con una tecnología que no está disponible en todos los centros. Permite definir el tipo concreto de reordenamiento

que presenta el paciente, pero no la identificación de nuevas alteraciones o aquellas que no hayamos definido previamente.

La IHC reconoce la presencia de la proteína. Sus principales ventajas son que se trata de una técnica disponible en la mayoría de centros y su menor coste; los inconvenientes principales, la expresión débil de la proteína EML4-ALK y que la arquitectura de muestras archivadas puede verse artefactada, lo que afecta al resultado.

La NGS con un panel apropiado de fusiones permite la determinación simultánea de alteraciones o de biomarcadores en un elevado número de genes en una única muestra de tumor. Más allá de problemas en cuanto a la cantidad y a la calidad de la muestra, las mayores barreras para su implementación universal son la falta de equipamientos adecuados, el coste, el retraso en la obtención de resultados y la falta de conocimiento para la interpretación del resultado por parte del paciente o del médico.

Características de los pacientes y de los tumores asociadas al reordenamiento de ALK

Desde su descripción, en CPCNP, han aparecido numerosos estudios y series de casos que exploran la prevalencia de la proteína de fusión de ALK en CPCNP y en otras neoplasias.

La positividad para ALK se ha encontrado hasta en un 11,6 % de los pacientes con CPCNP (21). La prevalencia media en población no seleccionada es de alrededor de un 3 % (22). Es importante resaltar que estos estudios varían tanto en la población seleccionada de pacientes como en la aproximación diagnóstica (RT-PCR, IHC o FISH), lo que explica la gran variabilidad de resultados.

Existe una serie de características histopatológicas que se relacionan con una mayor frecuencia de aparición de reordenamiento de ALK: la histología del adenocarcinoma, ciertos patrones histológicos (variante en células en anillo de sello) y la presencia de TTF1 positivo por IHC. A pesar de ello, también se han descrito casos en histología escamosa.

No se ha encontrado relación ni con la etnia ni con el sexo de los pacientes. La edad se relaciona con esta alteración: los pacientes presentan una edad media menor (hasta 14 años menos) que la población general diagnosticada de CPCNP.

Además, su presencia se correlaciona fuertemente con el tabaquismo: es más frecuente en no fumadores o exfumadores (22,23).

Del mismo modo, parece que los reordenamientos de ALK son mutuamente excluyentes con otras alteraciones moleculares, como las mutaciones de EGFR o de KRAS (24).

Tratamiento de los pacientes con reordenamiento de ALK

Los datos clínicos que apoyan el tratamiento dirigido vienen de ensayos clínicos de fase I, fase II y fase III en segunda y primera línea de tratamiento.

Crizotinib (Xalkori™, Pfizer) es un inhibidor oral de molécula pequeña de los receptores tirosina-cinasa ALK, ROS1 y c-MET, entre otros (25). Crizotinib es altamente selectivo para ALK. Se acopla a la zona de unión del trifosfato de adenosina de la enzima ALK, lo que impide la unión del ATP y la subsiguiente autofosforilación, que es necesaria para la activación de la proteína.

La eficacia y la seguridad de crizotinib se valoró a través de una serie de ensayos clínicos llamados PROFILE. Este fue el primer fármaco dirigido que demostró beneficio en el tratamiento de pacientes con reordenamiento de ALK, aunque su uso actualmente es marginal.

El estudio de fase I PROFILE 1001 (26) se inició en 2006 con un esquema de escalada de dosis en pacientes con tumores sólidos seguido de una preselección de pacientes con CPCNP de estadio IIIB-IV con reordenamiento de ALK para incluir una cohorte enriquecida de estos pacientes a la dosis recomendada para el fase II, de 250 mg dos veces al día. Los objetivos del estudio incluían la tasa de respuestas (TR), la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) a los 6 y a los 12 meses, la seguridad y la tolerancia y el perfil

farmacocinético de crizotinib. Entre el 27 de agosto de 2008 y el 1 de junio de 2011, 149 pacientes con ALK reordenado se incluyeron en esta cohorte. 143 eran incluibles para la valoración de la respuesta. 87 de 143 pacientes (60,8 %; IC 95 %, 52,3-68,9) presentaron una respuesta objetiva. La mediana de tiempo hasta la confirmación de la respuesta fue de 7,9 semanas (IC 95 %, 2,1-39,6) y la mediana de duración de la repuesta fue de 49,1 semanas (IC 95 %, 39,3-75,4). La mediana de SLP fue de 9,7 meses (IC 95 %, 7,7-12,8). Los datos de SG no estaban maduros en el momento de la última publicación relacionada con el estudio, pero se estimó una SG a los 6 y a los 12 meses del 87,9 % (IC 95 %, 81,3-92,3) y del 74,8 % (66,4-81,5), respectivamente. 144 de los 149 pacientes (97 %) presentaron efectos adversos relacionados con el medicamento, mayoritariamente de grado 1 y 2. Los más frecuentes fueron: alteraciones visuales, náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos y edema periférico. Los efectos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron: neutropenia, aumento de alanina-aminotransferasa (ALT), hipofosfatemia y linfopenia.

Un estudio de fase II, PROFILE 1005 (27), estudió la eficacia de crizotinib a dosis de 250 mg dos veces al día por vía oral en pacientes con CPCNP de estadio IV con reordenamiento de ALK. Del mismo modo que el resto de estudios con crizotinib, la determinación de ALK se realizó por la técnica de FISH, con sonda *break-apart*. Las características clínicas de los pacientes de este estudio fueron similares a las observadas en el fase I: pacientes más jóvenes que lo habitual en pacientes con CPCNP, con una media de edad de 52 años (rango 24-82), predominantemente no fumadores (67 %) o exfumadores (28 %) e histología de adenocarcinoma (94 %). Más del 88 % de los pacientes habían recibido previamente al menos dos líneas de tratamiento previas y el 53 % recibieron al menos tres. La TR fue del 59,8 % (IC 95 %, 53,6-65,9), incluyendo 4 respuestas completas. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 6,1 semanas y la mediana de duración de respuesta, de 45,6 semanas (IC

95 %, 35,3, 53,6). La mediana de SLP fue de 8,1 meses (IC 95 %, 6,8-9,7).

Un estudio abierto, multinacional y de fase III (PROFILE 1007) (28), comparó crizotinib frente a la quimioterapia en pacientes con CPCNP localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ALK a la progresión de una primera línea de tratamiento en pacientes. De febrero de 2010 a febrero 2012, se realizó el cribaje de 4967 pacientes para incluir a 347 pacientes, 173 en el brazo de crizotinib (250 mg dos veces al día) y 174 al de quimioterapia, en ciclos de tres semanas de pemetrexed (500 mg/m²) o docetaxel (75 mg/m²). Se permitía la inclusión de pacientes con una ECOG PS de 0 a 2 y pacientes con metástasis cerebrales. A la progresión en el brazo de quimioterapia se permitía el cruzamiento de los pacientes a crizotinib. El objetivo primario del estudio era la SLP.

La media de la SLP fue de 7,7 meses (IC 95 %, 6,0-8,8) en el brazo de crizotinib comparada con 3 meses (IC 95 %, 2,6-4,3) en el grupo de quimioterapia (HR 0,49; IC 95 %, 0,37-0,64; $p < 0,001$). La tasa de respuestas, verificada por una revisión externa, fue significativamente mayor para el grupo de crizotinib: 65 % (IC 95 %, 58-72) frente al de quimioterapia, 20 % (IC 95 %, 14-26) ($p < 0,001$). El análisis interino para SG no mostró diferencias entre los dos brazos de tratamiento. El 64 % de los pacientes en el brazo de quimioterapia recibieron crizotinib a la progresión. Este estudio incluía también análisis de calidad de vida (QLQ-C30 y QLQ-LC13). Estos análisis demostraron una disminución significativamente mayor de los síntomas con respecto a los basales para el grupo de crizotinib en alopecia, tos, disnea, fatiga, dolor torácico y dolor en general ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). Además, estos pacientes presentaron un mayor retraso en el empeoramiento de los síntomas. Se objetivó también una mejoría en la calidad de vida global desde la basal para el grupo de pacientes tratados con crizotinib frente a quimioterapia ($p < 0,001$). De manera similar, todas las subcategorías para la calidad

de vida favorecieron a este grupo de manera estadísticamente significativa, excepto para la función cognitiva.

Finalmente, en diciembre de 2014 se publicaron los resultados del estudio de fase III en primera línea de tratamiento (PROFILE 1014) (29) de crizotinib (250 mg dos veces al día hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable) frente a quimioterapia (pemetrexed a dosis de 500 mg/m² más cisplatino de 75 mg/m² o carboplatino AUC 5-6 administrado cada 21 días, hasta un máximo de 6 ciclos) para pacientes con CPCNP y con enfermedad localmente avanzada o metastásica con reordenamiento de ALK con ECOG PS de 0 a 2. Se incluían también pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas. Entre enero de 2011 y julio de 2013 se incluyeron un total de 343 pacientes, con una aleatorización 1:1. A los pacientes de la rama de quimioterapia que presentaban progresión de enfermedad, confirmada por una revisión radiológica externa, se les permitía el cruzamiento a crizotinib. El objetivo primario del estudio era la SLP y los objetivos secundarios incluían TR, SG, seguridad y calidad de vida. Las características clínicas de los pacientes estaban bien equilibradas en ambas ramas de tratamiento y eran similares a las observadas en estudios previos. La mediana de SLP fue de 10,9 meses (IC 95 %, 8,3-13,9) para los pacientes en la rama de crizotinib, comparada con 7,0 meses (IC 95 %, 6,8-8,2) en los pacientes en la rama de quimioterapia (HR, 0,45; IC 95 %, 0,35-0,60; $p < 0,001$). El tratamiento con crizotinib favorecía a todos los subgrupos analizados. La TR fue significativamente mejor para este brazo de tratamiento: 74 % (IC 95 %, 67-81) frente al 45 % (IC 95 %, 37-53) ($p < 0,001$). La duración media de la respuesta fue de 11,3 meses y de 5,3 meses para crizotinib frente a quimioterapia. No se observaron diferencias en SG entre ambos grupos (HR, 0,82; IC 95 %, 0,54-1,26; $p = 0,36$). El 70 % de los pacientes en la rama de quimioterapia recibieron crizotinib a la progresión de la enfermedad, por lo que cabe destacar que el 30 % de los pacientes en el brazo de quimioterapia no recibieron nunca crizotinib. En el momento de la publicación del

estudio, 74 de 89 pacientes con progresión de enfermedad (83 %) continuaron recibiendo crizotinib más allá de la progresión de enfermedad durante una media de 3 meses (IC 95 %, 0,7-22,6). La calidad de vida se analizó con los test QLQ-C30, QLQ-LC13 y EQ-5D, que objetivaron una mejoría desde la basal en la calidad de vida global en los pacientes en el brazo de crizotinib frente a los de quimioterapia ($p < 0,001$). Además, estos pacientes presentaron una mejoría significativamente mayor desde la basal para los dominios de las funciones físicas, sociales, emocionales y el rol funcional ($p < 0,001$). Hubo una mayor reducción global estadísticamente significativa de los síntomas asociados a la enfermedad, como dolor, disnea e insomnio por el test QLQ-C30 para el brazo de crizotinib frente a quimioterapia y de los síntomas tos, disnea, dolor torácico, dolor en hombro o brazo y dolor en otras localizaciones usando el test QLQ-LC13. Además, presentaron un retraso mayor en el empeoramiento de los síntomas relacionados con el cáncer de pulmón en el brazo de crizotinib.

Se desconoce la función normal de ALK en adultos humanos, pero se sabe que está relacionada con el desarrollo del intestino (30) y del nervio retiniano (31) en *Drosophila*. Por este motivo, las toxicidades más frecuentes de crizotinib son las relacionadas con el tracto digestivo y la visión. Los efectos adversos de los 3 estudios han sido analizados en una comunicación (32). A nivel gastrointestinal los más frecuentes fueron: náuseas (49 %), diarrea (44 %), vómitos (41 %) y estreñimiento (29 %). La incidencia de alteraciones visuales aparece en un 42 % y habitualmente son de escasa duración y sin repercusión. La mayoría de las toxicidades son leves, de grado 1-2. La toxicidad G 3-4 más frecuente relacionada con el fármaco fue la neutropenia (7 %), la elevación de la alanina-aminotransferasa (ALT) (6 %) y aspartato-aminotransferasa (AST) (< 3 %).

A partir de la publicación de estos ensayos de crizotinib frente a quimioterapia, este se volvió el estándar de tratamiento y el fármaco

a batir en el tratamiento de primera línea de los pacientes con reordenamiento de ALK.

Ceritinib (Zykadia™, Novartis) es un inhibidor de nueva generación de ALK capaz de inhibir tanto ALK nativo como con mutaciones de resistencia. Se ha visto que tiene una actividad *in vitro* 20 veces superior que crizotinib. No tiene actividad frente a c-MET, pero sí frente a ROS1 y IGF-1R. Un estudio de fase I, NCT 01283516 (33), incluyó pacientes con reordenamiento de ALK. Un total de 130 pacientes se trataron en el fase I, 59 en la parte de escalada de dosis y 71 en la fase de expansión, la mayoría de ellos con CPCNP, 122 de 130 (94 %). El 68 % había recibido en líneas previas crizotinib. La dosis máxima tolerada se estableció en 750 mg al día. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron náuseas (82 %), diarrea (75 %), vómitos (65 %), fatiga (47 %) y aumento de ALT (35 %). Los efectos adversos de grado 3-4 más frecuentes fueron el aumento de ALT (21 %), el aumento de AST (11 %) y la diarrea (7 %), que revirtieron al interrumpir el tratamiento. Se describieron 4 casos de enfermedad pulmonar intersticial, que revirtió al interrumpir el fármaco y con la administración de tratamiento estándar. De los 114 pacientes que recibieron al menos 400 mg de ceritinib, 1 paciente (1 %) tuvo una respuesta completa, 65 pacientes (57 %) respuesta parcial y 25 pacientes (22 %) enfermedad estable. 83 de 122 pacientes (68 %) habían recibido previamente tratamiento con crizotinib. La TR en estos pacientes fue del 56 % (IC 95 %, 45-67). Se incluían pacientes con progresión a nivel SNC no tratadas. Entre los 66 pacientes con CPCNP con respuesta y que fueron tratados al menos con 400 mg de ceritinib, el 64 % (IC 95 %, 50-74) tuvo una duración de respuesta de 8,2 meses (IC 95 %, 6,9-11,4). La mediana de SLP fue de 7,0 meses (IC 95 %, 5,6-9,5) y en el subgrupo de 80 pacientes que habían recibido previamente crizotinib la mediana de SLP fue de 6,9 meses (IC 95 %, 5,3-8,8).

En el estudio ASCEND 5 (34) se comparó ceritinib frente a quimioterapia (docetaxel 75 de mg/m² o pemetrexed de 500 mg/m²

cada 21 días) en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ALK que han progresado a quimioterapia basada en platino y xrizotinib. 231 pacientes se asignaron aleatoriamente y se demostró la superioridad de ceritinib en SLP, el objetivo principal del estudio (5,4 meses para ceritinib frente a 1,6 meses para quimioterapia: HR 0,49, IC 95 %, 0,36-0,67; $p < 0,0001$).

Finalmente, en el estudio ASCEND 4 (35), se comparó en un estudio de fase III ceritinib frente a quimioterapia con platino pemetrexed en primera línea de tratamiento. Este estudio demostró la superioridad de ceritinib en SLP frente a la quimioterapia (16,6 meses en frente a 8,1, HR 0,55; $p < 0,00001$). Este estudio llevó a la aprobación de ceritinib en primera línea de tratamiento.

La toxicidad principal de grado 3-4 de ceritinib fue el aumento de la ALT (24 [21 %] frente a 2 [2 %] en el grupo de quimioterapia), aumento de la GGT (24 [21 %] frente a 1 [1 %]) y aumento de la AST (16 [14 %] frente a 1 [1 %]).

De hecho, la FDA promovió la realización de un estudio comparativo de dosis de ceritinib (750 mg frente a 450 mg) en el que se vio una eficacia similar y una toxicidad gastrointestinal más favorable con la dosis de 450 mg, lo que llevó finalmente a la aprobación de la dosis de 450 mg (36).

La toxicidad producida por ceritinib siempre la ha restado al fármaco. Su uso está finalmente poco extendido en los pacientes con reordenamiento de ALK.

Alectinib (AlecensaTM, Roche), inhibidor de segunda generación, con actividad frente a ALK y RET, escasa frente a ROS1, se ha establecido en el tratamiento de los pacientes con reordenamiento de ALK. En el estudio de fase I/II (37) se incluyeron pacientes con CPCNP avanzado con reordenamiento de ALK, tratado previamente o no con crizotinib. Se permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales.

La dosis máxima tolerada de alectinib fue de 900 mg dos veces al día; la dosis de 600 mg dos veces al día fue la dosis seleccionada para el fase II. Las toxicidades más frecuentes fueron: astenia (30 %), mialgia

(17 %) y edema periférico (15 %). La toxicidad de grado 3-4 fue el aumento de GGT (4 %). La TR valorada por el investigador fue del 55 %, con una (2 %) respuesta completa. De los 21 pacientes con metástasis cerebrales, 6 (29 %) tuvieron una respuesta completa (3 no confirmadas), 5 (24 %) respuesta parcial y 5 (24 %) enfermedad estable.

La eficacia de alectinib en pacientes que habían progresado o eran intolerantes a crizotinib se evaluó en dos estudios de fase II NP28673 (38). La mayoría de los pacientes en ambos estudios habían progresado a quimioterapia y crizotinib (80 % NP28673 y 74 % NP28761) y tenían metástasis en el SNC (61 y 60 %, respectivamente).

El primer estudio aleatorizado que demostró la superioridad de alectinib frente a crizotinib fue el estudio J-ALEX, que se llevó a cabo en primera línea de tratamiento en población japonesa (39). Aunque no se demostró un aumento de la SG, dado que la mayoría de pacientes en el brazo de crizotinib (78,8 %) recibieron alectinib a la progresión, sí se objetivó un beneficio superior para crizotinib en SLP (HR 0,37, IC 95 %: 0,26-0,52; SLP mediana: 34, 1 m frente a 10,2 m para crizotinib).

El estudio ALEX (41) confirmó el beneficio de alectinib frente a crizotinib en población mundial, con la principal diferencia de que en este estudio la dosis de alectinib fue de 600 mg dos veces al día, mientras que en el estudio J-ALEX se utilizó una dosis de 300 mg dos veces al día (40). En este estudio se asignaron aleatoriamente 303 pacientes en primera línea a recibir crizotinib o alectinib a dosis de 250 mg dos veces al día y 600 mg dos veces al día, respectivamente. La mediana de SLP favoreció el brazo de tratamiento con alectinib frente a crizotinib (34,8 frente 10,9 m; HR: 0,50; IC 95 %, 0,36-0,70). La TR también fue superior para alectinib: 82,9 % frente a 75,5 % ($p = 0,09$). Además, alectinib demostró un mayor control de la enfermedad a nivel del sistema nervioso central (SNC) en todos los

estudios, con un mayor tiempo a la progresión cerebral (HR: 0,16, $p < 0,001$) (41).

Otro estudio de fase III en primera línea confirmó los datos de eficacia vistos en los estudios de registro en población japonesa y caucásica, esta vez en población asiática. El estudio ALESIA (42) asignó aleatoriamente a 187 pacientes a recibir tratamiento con alectinib o crizotinib en primera línea de tratamiento. La SLP no se alcanzó para alectinib frente a 11, 1 m para crizotinib (HR: 0,22; IC 95 %, 0,13-0,38; $p < 0,0001$).

Brigatinib (Alunbring™, Takeda) es un ITQ frente a ALK, ROS1, IGR-1R, FLT-3 y EGFR. En modelos preclínicos, este fármaco ha demostrado actividad en resistencia a ITQ de primera y de segunda generación (43).

Se llevó a cabo un estudio de fase II con dos dosis de brigatinib (90 mg/día y 180 mg/día). La dosis de 180 mg/día demostró una eficacia superior en TR, 45 % frente a 54 %, respectivamente, y en TR intracraneal, 42 % y 67 %, respectivamente (44).

El estudio ALTA 2 es un estudio de fase II de brigatinib que incluye pacientes que han progresado a alectinib o ceritinib. Los pacientes reciben 180 mg/d después de una primera semana a dosis de 90 mg/d. Se incluyeron 103 pacientes que mostraron una TR del 26,2 % (IC 95 %, 18,0-35,8), una duración media de respuesta de 6,3 m (IC 95 %, 5,6-no alcanzada) y SLP de 3,8 m (IC 95 %, 3,5-5,8). De los 103 pacientes, 86 se habían tratado previamente con alectinib, con TR del 29,1 % (IC 95 %, 19,8-39,9) y una SLP de 3,8 m (IC 95 %, 1,9-5,4) (45).

El estudio de primera línea de brigatinib, el ALTA-1L (46), asignó aleatoriamente a 275 pacientes a recibir brigatinib 180 mg al día (la primera semana, 90 mg/día) o crizotinib 250 mg dos veces al día. Con un seguimiento medio de 40,4 m, la SLP a 3 años fue superior para brigatinib: 43 % frente a 19 % para crizotinib (mediana de SLP = 24,0 frente a 11,1 m; HR: 0,48; IC 95 %, 0,35-0,66). La SG mediana no se

alcanzó en ninguno de los dos brazos (HR = 0,81, IC 95 %, 0,53-1,22). Al igual que ocurre con alectinib, este fármaco produce un mejor control de las metástasis cerebrales que crizotinib. Un análisis *post hoc* sugiere un beneficio en SG en pacientes que tienen metástasis cerebrales de inicio (HR = 0,43, IC 95 %: 0,21-0,89).

Ensartinib (Xcovery™, Betta) es un inhibidor de segunda generación que inhibe ALK, ROS1 y c-MET 10 veces más potente que crizotinib. En un estudio de fase II (47), ensartinib demostró una TR del 52 % y una SLP de 9,6 en pacientes que habían progresado previamente a crizotinib en pacientes con CPCNP de estadio IV con reordenamiento de ALK. El estudio de fase III eXalt3 (48) asignó aleatoriamente a 290 pacientes a recibir ensartinib de 225 mg al día frente a crizotinib de 250 mg cada 12 h en pacientes con reordenamiento de ALK que no habían sido tratados previamente. La SLP para el grupo de ensartinib no se alcanzó, mientras que fue de 12,7 m para el grupo de crizotinib (IC 95 %, 8,9-16,6 m; HR: 0,45; IC 95 %, 0,30-0,66; $p < ,001$). La TR intracraneal fue del 63,6 % (7 de 11) para ensartinib frente a 21,1 % (4 de 19) para crizotinib.

Lorlatinib (Lorviqua™, Pfizer) es un inhibidor de tercera generación frente a ALK, ROS1, TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 y ACK. Se desarrollo específicamente para atravesar la barrera hematoencefálica y superar las resistencias que se generan a los inhibidores de primera y de segunda generación.

En pacientes previamente tratados, con uno o más inhibidores ALK, lorlatinib ha demostrado eficacia, con una TR del 39-47 % y una SLP de 6,9 meses en un estudio de fase II (49). Lorlatinib se ha comparado también en primera línea de tratamiento frente a crizotinib en un estudio de fase III, el estudio CROWN (50). Este estudio incluyó 296 pacientes, que recibían lorlatinib a dosis de 100 mg al día frente a crizotinib de 250 mg cada 12 horas. La SLP, que era el objetivo principal del estudio, no se alcanzó en el grupo de lorlatinib, mientras que fue de 9,3 meses con crizotinib (HR: 0,27, IC

95 %, 0,18-0,39). A los 12 meses, el porcentaje de pacientes libres de progresión fue del 78 % para lorlatinib frente al 39 % para crizotinib. La TR fue del 76 % para lorlatinib frente al 58 % para crizotinib. Es especialmente destacable la actividad de lorlatinib a nivel del SNC. La TR intracraneal fue del 82 % para lorlatinib frente al 23 % para crizotinib, con una SLP intracraneal a los 12 meses del 33,2 % y del 2,8 %, respectivamente.

Los resultados de los estudios de fase III en primera línea de tratamiento están resumidos en la tabla I.

Tabla I. estudios en primera línea con inhibidores ALK

Fármaco	Estudio	Diseño	Geografía	n	TR (%)	SLP (m)
Crizotinib	<i>PROFILE 1014</i>	Crizotinib frente a quimioterapia	Global	343	74 frente a 45	10,9 frente a 7
Ceritinib	<i>ASCEND 4</i>	Ceritinib frente a quimioterapia	global	376	72,5 frente a 27,3	16,6 frente a 8,1
Alectinib	<i>ALEX J-ALEX ALESIA</i>	Alectinib frente a Crizotinib	Global Japón Asia	303 207 187	82,9 frente a 75,5 92 frente a 77 74 frente a 22	34,8 frente a 10,9 34,1 frente a 10,2 NA frente a 11,1
Brigatinib	<i>ALTA-1</i>	Brigatinib frente a Crizotinib	Global	275	74 frente a 62	24 frente a 11

Lorlatinib	<i>CROWN</i>	Lorlatinib frente a Crizotinib	Global	296	76 frente a 58	NA frente a 9,1
Ensartinib	<i>eXalt3</i>	Ensartinib frente a Crizotinib	Global	290	75 frente a 67	25,8 frente a 12,7

REORDENAMIENTO DE ROS1

Un análisis reciente ha demostrado un aumento significativo de la SG en pacientes con CPCNP con mecanismos de adicción oncogénica cuando se tratan de manera dirigida (51).

Además de las mutaciones de EGFR y el reordenamiento de ALK, existen otras alteraciones moleculares, menos frecuentes, pero con potenciales tratamientos diana, que pueden ser tratadas de manera más eficaz con fármacos dirigidos (52). Entre estas otras alteraciones, cuya frecuencia se sitúa entre el 1 % o menos, pero que puede verse incrementada si seleccionamos por características clínicas y moleculares, destacan los reordenamientos de ROS1, entre otras.

ROS1 (cromosoma 6q22) es un receptor tirosina-cinasa huérfano, de la familia de los receptores de la insulina. Hasta la fecha no se le conocen ligandos y se desconoce su actividad nativa. En modelos murinos, se ha objetivado que ROS1 se transcribe temporalmente en el epitelio del riñón, pulmón, corazón, intestino y testículo (53), especulando que podría estar relacionado con la transición epitelio mesénquima en estos órganos.

Los reordenamientos de ROS1 se describieron por primera vez en glioblastomas, donde este se fusiona con el gen *FIG* (54). Posteriormente, se describieron en otros tumores, entre ellos en CPCNP, como potenciales mecanismos de adicción oncogénica (55). Se han descrito múltiples genes con los que ROS1 puede unirse, entre los que CD74 es el más frecuentemente implicado. Estas fusiones de ROS1 en los exones 32, 34, 35 o 36 con otros genes (CD74, EZR,

SDC4, TPM3, GOPC, ZCCHC8, SCL34A2, CCDC6, MYO5C, GPRC6A, LRIG3, CTNND2, OPRM1 y SRSF6) (56) se caracterizan por la retención del dominio tirosina-cinasa, lo que permite la actividad constitutiva del receptor. Como consecuencia, de esa actividad constitutiva se estimulan una serie de señales intracelulares de crecimiento, proliferación y disminución de la apoptosis, entre las que destacan las vías de SHP1 y SHP2, PI3k/AKT/mTOR, JAK/STAT y MAPK/ERK.

Siguiendo el conocimiento generado con los reordenamientos de ALK, las estrategias para el cribado de los reordenamientos de ROS1 se han basado tradicionalmente en 3 métodos: FISH, IHC y RT-PCR, de tal modo que se ha usado la FISH como test predominante en los estudios iniciales, aunque actualmente se ha desplazado por las técnicas de NGS, que permiten el análisis simultáneo de multitud de alteraciones.

Esta alteración se ha descrito en un 0,7-1,7 % de los pacientes con CPCNP (57,58). Las características clínicas de los pacientes con esta alteración son superponibles a las que observamos en los pacientes ALK. Es más frecuente en histología de adenocarcinoma, en no fumadores o exfumadores ligeros y con una edad media inferior a la que solemos ver en pacientes con CPCNP.

Tratamiento de los pacientes con reordenamiento de ROS1

Crizotinib (Xalkori™, Pfizer). En cuanto al tratamiento, crizotinib ha mostrado eficacia también en esta subpoblación de pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1. Una cohorte expandida del estudio de fase I, PORFILE 1001 con crizotinib, incluyó 50 pacientes con reordenamiento de ROS1 (59). La TR fue del 72 %, incluyendo 3 pacientes con respuesta completa. La duración media de la respuesta fue de 17,6 meses y la SLP, de 19,2 meses. La SG no se alcanzó y el perfil de toxicidad fue similar al observado en los estudios con pacientes con reordenamiento de ALK.

Otro estudio, el EUROS1 (60), con una cohorte retrospectiva de pacientes europeos, ha comunicado el resultado de 31 pacientes

ROS1 con CPCNP tratados con crizotinib. La edad media de los pacientes fue de 50,5 años, 64,5 % de ellos mujeres, y el 67,7 % nunca fumadores. La TR fue del 80 % y la tasa de control de enfermedad, del 86,7 %, con una SLP de 9,1 meses.

Otro estudio de fase II y multicéntrico en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1 y tratados con crizotinib, el estudio EUCROSS (61) ha publicado sus datos. La TR fue del 70% (95% CI 51-85%), con una SLP de 20 m (95% CI 8 m-NR).

Otro estudio, el estudio METRO (62), diseñado para ver la actividad y la seguridad de crizotinib en pacientes pretratados con reordenamientos de ROS1 y amplificaciones o mutaciones de MET, nos aporta más datos. En los pacientes con reordenamientos de ROS1 muestra una TR del 65 % (IC 95 %, 44-82 %) y una SLP de 23 m (IC 95 %, 15-30 m), respectivamente.

En 2019 se publicaron los datos del estudio “basket” AcSe (63) para pacientes con alteraciones de ALK, ROS1 y MET tratados con Crizotinib. Se incluyeron 37 pacientes en la cohorte de ROS1. La TR fue del 47,2 %, con una SLP de 5,5 meses (IC 95 %, 4,2-9,1 m) y una SG de 17,2 m (IC 95 %, 6,8-32,8 m). Este último estudio muestra peores resultados que el estudio PROFILE 1001, pero este último tiene una mayor proporción de pacientes politratados y con peor ECOG PS.

Otro estudio de fase II, el estudio OxOnc (64), analizó el papel de crizotinib en pacientes asiáticos con reordenamiento de ROS1. Se incluyeron 127 pacientes que se trataron con crizotinib. Se obtuvo una TR del 71,7 % y una SLP de 15,9 m.

Los estudios con crizotinib en pacientes con reordenamiento de ROS1 se resumen en la tabla II.

Tabla II. Actividad de crizotinib en pacientes con reordenamiento de ROS1

Estudio	Fase	Geografía	n	TR (%)	SLP (m)	SG (m / %)
<i>PROFI</i>	I	Global	53	72	19,3	51,4 /

<i>LE 1001</i>						79 %
<i>EUROS</i>	<i>Pooled</i>	Europa	32	80	9,1	NR / 44 %
<i>AcSé</i>	Basket	Francia	37	54	5,5	17,2 / NR
<i>OxOn c</i>	II	Asia	37	72	15,9	32,5 / 83,1%
<i>EUCROSS</i>	II	España/ Alemania	34	73	20	NR / 83%
<i>METRO</i>	II	Italia	26	62	17,2	NR

No existen estudios prospectivos de crizotinib frente a la quimioterapia, pero sí hay un estudio retrospectivo que compara la eficacia de crizotinib frente a quimioterapia en una cohorte de pacientes ROS1 tratados con quimioterapia con platino/pemetrexed o crizotinib. Se incluyeron un total de 77 pacientes, 30 pacientes en la rama de crizotinib y 47 en la rama de quimioterapia (65). La TR fue superior para crizotinib (86,7 %, IC 95 %: 73,3-96,7) frente a la quimioterapia (44,7%, IC 95 %: 29,8-57,4, $p < ,001$). La SLP, de 18,4 m (IC 95 %: 6,4-30,3) frente a 8,6 m (IC 95 %: 6,9-10,3, $p < ,001$). No hubo diferencias en SG entre ambos grupos.

Ceritinib (Zykadia™, Novartis). Un estudio de fase II coreano (66) demostró datos similares con ceritinib que los visitos con crizotinib en pacientes con reordenamiento de ROS1. La TR fue del 67 %, la SLP de 19,3 m y la SG de 24 m.

Entrectinib (Rozlytrek™, ROCHE) es un inhibidor frente a ALK, ROS 1 y NTKR. En un análisis integrado de los estudios de fase I y de fase II (67), en el que se incluyeron 53 pacientes ROS1 (32 % sin tratamiento previo y 38 % con metástasis en el SNC), se demostró una TR del 77 % y una SLP de 19 m, hasta llegar a 26,3 m en pacientes sin

metástasis cerebrales. Entrectinib en el estudio basket de fase II (STARTRK-2) (68) incluyó un total de 161 pacientes con reordenamiento de ROS1. Se observó una TR del 67,1 % (IC 95 %, 59,3-74,3), una SLP media de 15,7 meses (IC 95 %, 11,0-21,1) y una SG a 1 año del 81 % (IC 95, 74-87). En función de estos resultados, tanto la FDA como la EMA han aprobado el uso de este fármaco en pacientes con CPCNP con reordenamiento de ROS1.

Lorlatinib (Lorviqua™, Pfizer) ha demostrado actividad, no solo en pacientes ALK, sino también en pacientes con reordenamiento de ROS1. Ya en el estudio de fase I, en el que se trataron 54 pacientes con reordenamiento de ALK y ROS1 con lorlatinib, se vio una TR del 50 % (IC 95 %, 21-79) en los 12 pacientes con reordenamiento de ROS1 (69). En el análisis integrado del estudio de fase I y II (70), se analizaron los 69 pacientes con reordenamiento de ROS1, el 30 % de los cuales no habían sido tratados previamente con ITQ; el 40 %, tratados con crizotinib previamente y el 12 %, otros ITQ. La TR fue del 62 % (IC 95 %, 38-82) para los pacientes que no habían recibido ITQ previo y del 35 % (IC 95%, 21-52) para los pacientes que habían recibido previamente ITQ. La eficacia de lorlatinib en pacientes con reordenamiento de ROS1 parece limitada cuando se trata pacientes con la mutación de resistencia G12032R. De los 6 pacientes incluidos en el análisis integrado del fase I-II, no se objetivó ninguna respuesta (71).

Existen otros inhibidores en desarrollo en pacientes con reordenamiento de ROS1, como reprotectinib o taletrectinib en desarrollo, que, pendiente de resultados definitivos, se espera que tengan un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes con reordenamiento de ROS1.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Como ocurre con la mayoría de terapias dirigidas, los mecanismos de resistencia que aparecen pueden dividirse en dependientes o independientes de la diana.

En los pacientes con reordenamiento de ALK (Fig. 2), el mecanismo de resistencia que aparece con una mayor frecuencia dependiente de diana es la aparición de mutaciones que confieren resistencia. El tipo de mutación que aparece dependerá del inhibidor de ALK que se haya usado anteriormente. La frecuencia también es variable en función del fármaco recibido con anterioridad: 30 % si han sido tratados con crizotinib, 50 % si hemos empleado inhibidores de segunda generación y hasta el 70 % en pacientes tratados con lorlatinib. Las mutaciones de resistencia que encontramos son: L1196M, G1269A/S, C1156Y/T, G1202R, I1171T/N/S, S1206C/Y, E1210K, L1152P/R, F1174C/L/V, V1180L, I1151T y G1128A. Lorlatinib es especialmente eficaz frente a la mutación de resistencia G1202R, que es la que aparece con mayor frecuencia en pacientes tratados con inhibidores de segunda generación, entre el 21 y el 43 % de los pacientes. Después del tratamiento con lorlatinib o secuencial, aparecen con mayor frecuencia mutaciones complejas que confieren mayor dificultad al tratamiento en esta situación (72).

Los mecanismos independientes de la diana aparecen en hasta el 55 % de los pacientes a la progresión de los inhibidores de ALK; estos son más frecuentes en los pacientes tratados con inhibidores de primera generación. Estos mecanismos incluyen la activación de la vía de EGFR, la amplificación de c-KIT, la amplificación de c-MET y la aparición de la mutación BRAF V600E. Además, también se ha descrito la transformación a una histología distinta a la originaria, como la transformación a carcinoma de células pequeñas o a histología escamosa. Finalmente, también se ha descrito como mecanismo de resistencia la transformación epitelio mesénquima. Este mecanismo consiste en la adquisición por parte del tumor de características mesenquimales y pérdida de características epiteliales, que le hacen resistente al tratamiento con inhibidores de ALK, como es la expresión de E-caderina. Se han descrito cuatro mecanismos asociados a este mecanismo: a través de proteoglicanos,

la señalización a través de HIF-1 o FoxO e interacciones con receptores de matriz extracelular (73).

Los pacientes con reordenamiento de ROS1 también desarrollan resistencia a los tratamientos, y al igual que los pacientes ALK, estos pueden ser dependientes o independientes de la diana. Entre los dependientes de la diana, destacan las mutaciones en el bolsillo de unión del ATP, que llevan a un cambio en su conformación, y por lo tanto, a una resistencia al tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en los pacientes EGFR, en los que la mutación T790M aparece en más del 50 % de los pacientes tratados con inhibidores de primera o de segunda generación, en los pacientes con reordenamiento de ROS 1 no existe una mutación tan predominante. La incidencia de estas mutaciones secundarias se ha analizado en una cohorte de 17 pacientes tratados con crizotinib. El 53 % desarrolló mutaciones secundarias como mecanismo de resistencia: 41 %, G2032R; 6 %, D2033N, y 6 %, S1986F. Los mecanismos independientes de resistencia de la diana también se han descrito en pacientes con reordenamientos de ROS1 tratados de manera específica. Se han descrito, entre otros, la activación de la vía de EGFR, mutaciones en la vía de c-Kit o la activación de la vía de RAS (73).

CONCLUSIONES

El avance más importante en el tratamiento del cáncer de pulmón ha venido del descubrimiento de los mecanismos de adicción oncogénica. Más allá de las mutaciones de EGFR, existen otras alteraciones moleculares, como los reordenamientos de ALK y ROS1, que, si somos capaces de detectarlas y de tratarlas de manera adecuada, modificamos la historia natural de la enfermedad.

En pacientes con reordenamientos de ALK, crizotinib ha demostrado ser superior a la quimioterapia, en eficacia y en calidad de vida, en estas poblaciones de pacientes. Pero este se ha visto recientemente superado por los inhibidores de segunda o tercera, que han

demostrado ser superiores en TR, SLP y control intracraneal a crizotinib.

En los pacientes con reordenamiento de ROS1, crizotinib es el fármaco que presenta una mayor evidencia de tratamiento, aunque no hay estudios comparativos frente a quimioterapia o con otros inhibidores.

A pesar de ello, los pacientes acaban desarrollando resistencias, por lo que un abordaje individualizado, añadiendo tratamiento local y continuando la inhibición o añadiendo nuevos fármacos en desarrollo, mejora la supervivencia de estos pacientes.

Muchas preguntas quedan por responder. Está en nuestra mano encontrar las respuestas que permitan dar una mejor supervivencia y calidad de vida a nuestros pacientes con cáncer de pulmón que presenten estas alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *Engl J Med* 2004;350(21):2129-39.
2. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304(5676):1497-500.
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362(25):2380-8.

6. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12(8):735-42.
7. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239-46.
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34.
9. Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):213-22.
10. Dias-Santagata D, Akhavanfard S, David SS, et al. Rapid targeted mutational analysis of human tumours: A clinical platform to guide personalized cancer medicine. *EMBO Mol Med* 2010;2(5):146-58.
11. Rothschild S. Targeted therapies in non-small cell lung cancer-beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)* 2015;7(2):930-49.
12. Bullrich F, Morris SW, Hummel M, et al. Nucleophosmin (NPM) gene rearrangements in Ki-1-positive lymphomas. *Cancer Res* 1994;54(11):2873-7.
13. Palmer RH, Verneris E, Grabbe C, et al. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J* 2009;420(3):345-61
14. Allouche M. ALK is a novel dependence receptor: Potential implications in development and cancer. *Cell Cycle* 2007;6(13):1533-8.

15. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
16. Ouyang T, Bai RY, Bassermann F, et al. Identification and characterization of a nuclear interacting partner of anaplastic lymphoma kinase (NIPA). *J Biol Chem* 2003;278:30028-36.
17. Takeuchi K, Choi YL, Soda M, et al. Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts. *Clin Cancer Res* 2008;14:6618-24.
18. Weickhardt AJ, Aisner DL, Franklin WA, et al. Diagnostic assays for identification of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2013;119:1467-77.
19. Villaruz LC, Socinski MA, Weiss J. Guidance for clinicians and patients with non-small cell lung cancer in the time of precision medicine. *Front Oncol* 2023;13:1124167.
20. Wang R, Pan Y, Li C, et al. The use of quantitative real-time reverse transcriptase PCR for 5' and 3' portions of ALK transcripts to detect ALK rearrangements in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2012;18:4725-32.
21. Zhang X, Zhang S, Yang X, et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Mol Cancer* 2010;9:188.
22. Koh Y, Kim DW, Kim TM, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of patients with anaplastic lymphoma kinase-positive advanced pulmonary adenocarcinoma: suggestion for an effective screening strategy for these tumors. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):905-12.
23. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216-23.
24. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer* 2009;115(8):1723-33.

25. Christensen JG, Zou HY, Arango ME, et al. Cytoreductive antitumor activity of PF-2341066, a novel inhibitor of anaplastic lymphoma kinase and c-Met, in experimental models of anaplastic large-cell lymphoma. *Mol Cancer Ther* 2007;6(12 Pt 1):3314-22.
26. Camidge R, Bang YJ, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1011-9.
27. Kim D-W, Ahn M-J, Shi, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(Supl.):Abstr.7533.
28. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385-94.
29. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167-77.
30. Loren CE, Englund C, Grabbe C, et al. A crucial role for the anaplastic lymphoma kinase receptor tyrosine kinase in gut development in *Drosophila melanogaster*. *EMBO Rep* 2003; 4(8):781-6.
31. Bazigou E, Apitz H, Johansson J, et al. Anterograde Jelly belly and Alk receptor tyrosine kinase signaling mediates retinal axon targeting in *Drosophila*. *Cell* 2007;128(5):961-75.
32. Blackhall F, Shaw A, Jänne P, et al. Crizotinib safety profile in elderly and non-elderly patients with advanced ALK+ non-small cell lung cancer. Poster presented at: the European Cancer Congress; Amsterdam, September 27; 2013.
33. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189-97.
34. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously

given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): A randomised, controlled, open-label, Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):874-86.

35. Soria JC, Tan DSW, Chiari et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917-29.

36. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-67.

37. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): Results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1119-28.

38. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol*. 2016;34(7):661-8.] y NP28761 [35. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(2):234-42.

39. Hotta K, Hida T, Nokihara H, et al T. Final overall survival analysis from the phase III J-ALEX study of alectinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve Japanese patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *ESMO Open* 2022;7(4):100527.

40. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. ALEX Trial Investigators. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.

41. Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018;29(11):2214-22.

42. Zhou C, Kim SW, Reungwetwattana T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated Asian patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer (ALESIA): a randomised phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019;7(5):437-46.
43. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5527-38.
44. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients with Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma KinasePositive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:2490-8.
45. Ou SI, Nishio M, Ahn MJ, et al. Efficacy of Brigatinib in Patients With Advanced ALK-Positive NSCLC Who Progressed on Alectinib or Ceritinib: ALK in Lung Cancer Trial of brigAtinib-2 (ALTA-2). *J Thorac Oncol* 2022;17(12):1404-14.
46. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16(12):2091-108.
47. Yang Y, Zhou J, Zhou J, et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of ensartinib in crizotinib-resistant, ALK-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8(1):45-53.
48. Horn L, Wang Z, Wu G, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25.
49. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(12):1654-67.
50. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29.

51. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
52. Oxnard GR, Binder A, Jänne PA. New targetable oncogenes in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1097-104.
53. Matsushime H, Wang LH, Shibuya M. Human cros- 1 gene homologous to the v-ros sequence of UR2 sarcoma virus encodes for a transmembrane receptor like molecule. *Mol Cell Biol* 1986;6:30004.
54. Birchmeier C, Sharma S, Wigler M. Expression and rearrangement of the ROS1 gene in human glioblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84(24):9270-4.
55. Rikova K, Guo A, Zeng Q, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell* 2007;131(6):1190-203.
56. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18(3):378-81.
57. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
58. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:4570-9.
59. Shaw AT, Ou S, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(21):1963-71.
60. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015;33:992-9.
61. Michels S, Massutí B, Schildhaus HU, et al. Safety and Efficacy of Crizotinib in Patients with Advanced or Metastatic ROS1-Rearranged Lung Cancer(EUCROSS): A European Phase II Clinical Trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1266-76.
62. Landi L, Chiari R, Tiseo M, et al. Crizotinib in MET-Deregulated or ROS1-Rearranged Pretreated Non-Small Cell Lung Cancer (METROS): A

Phase II, Prospective, Multicenter, Two-Arms Trial. Clin. Cancer Res 2019;25:7312-9.

63. Moro-Sibilot D, Cozic N, Pérol M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial. Ann Oncol 2019;30(12):1985-91.

64. Wu YL, Yang JC, Kim DW, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients with ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018;36(14):1405-11.

65. Shen L, Qiang T, Li Z, et al. First-line crizotinib versus platinum-pemetrexed chemotherapy in patients with advanced ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. Cancer Med 2020;9(10):3310-8.

66. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol 2017;35:2613-8.

67. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 2020;21(2):261-70.

68. Dziadziuszko R, Krebs MG, de Braid, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2021;39:1253-63.

69. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, 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. Lancet Oncol 2017;18(12):1590-9.

70. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019;20(12):1691-701.

71. Peters S, Shaw AT, Besse B, et al. Impact of lorlatinib on patient-reported outcomes in patients with advanced ALK-positive or ROS1-positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2020;144:10-9.

72. Pan Y, Deng C, Qiu Z, et al. The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2021;11:713530.

73. McCoach CE, Le AT, Gowan K, et al. Resistance mechanisms to targeted therapies in ROS1(1) and ALK(1) non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(14):3334-47.

revisiões en
CÁNCER