

## Avanzando en la terapia dirigida en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado ALK+

### Advancing targeted therapy in advanced ALK+ non-small cell lung cancer

Javier Martín-Albiar

Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante

#### Resumen

**Introducción:** Presentamos el caso de un varón de 53 años diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón estadio IVB ALK+ sin antecedentes relevantes. **Caso clínico:** A lo largo de 10 años, recibió ocho líneas de tratamiento, incluyendo inhibidores de ALK de distintas generaciones (crizotinib, brigatinib, alectinib, lorlatinib y neladalkib), junto con radioterapia estereotáctica cerebral, cirugía de metástasis y quimioterapia sistémica. **Conclusión:** Destaca la duración de respuesta y el control prolongado de enfermedad, especialmente a nivel del sistema nervioso central, alcanzando una supervivencia global de 11 años. Este caso ilustra la secuenciación terapéutica y los retos en el abordaje multidisciplinario del cáncer de pulmón de células no pequeñas ALK+ avanzado.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón no microcítico. ALK-positivo. Terapia dirigida. Neladalkib. Metástasis cerebrales. Tratamiento secuencial.

#### Abstract

**Introduction:** We present the case of a 53-year-old male diagnosed with stage IVB ALK+ lung adenocarcinoma, with no significant comorbidities. **Case report:** Over a 10-year period, the patient received eight lines of therapy, including multiple generations of ALK inhibitors (crizotinib, brigatinib, alectinib, lorlatinib, and neladalkib), in combination with stereotactic brain radiotherapy, metastasectomy, and systemic chemotherapy. **Conclusion:** The case highlights the durable disease control achieved, particularly in the central nervous system, leading to an overall survival of 11 years. This case exemplifies the therapeutic sequencing and multidisciplinary challenges in the management of advanced ALK+ non-small cell lung cancer.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer. ALK-positive. Targeted therapy. Neladalkib. Brain metastases. Sequential treatment.

#### Correspondencia:

Javier Martín-Albiar  
E-mail: [albiarmartinjavier@gmail.com](mailto:albiarmartinjavier@gmail.com)

Recibido: 09-06-2025  
Aceptado: 23-06-2025  
DOI: 10.24875/GECPLC.M25000005

Disponible en línea: 11-08-2025  
*Lung Cancer Clin. Res. J.* 2025;1(1):14-16  
[www.lccrjournal.com](http://www.lccrjournal.com)

3081-6335 / 2025 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Enfermedad actual

Hombre de 53 años sin comorbilidad significativa y sin exposición tabáquica, diagnosticado en octubre 2014 de adenocarcinoma de pulmón estadio IVB (metástasis óseas y cerebrales) con translocación ALK tras consultar por disnea, cefalea y mareo de nueva aparición.

## Antecedentes

- Sin antecedentes médicos de interés.
- Sin antecedentes familiares de interés.
- Ocupación: informático.

## Diagnóstico

Adenocarcinoma de pulmón estadio IVB (metástasis óseas y cerebrales) con translocación ALK.

## Evolución y seguimiento

En octubre de 2014, nuestro paciente es diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón estadio IVB (con metástasis óseas y cerebrales) con translocación ALK, tras el estudio inicial por disnea, cefalea y mareo de nueva aparición. Se detectó una lesión hilar izquierda de 18 mm, adenopatías mediastínicas milimétricas y lesiones a distancia (óseas y cerebrales).

Se inicia tratamiento de 1.<sup>a</sup> línea con crizotinib<sup>1</sup> con respuesta inicial mantenida hasta octubre de 2015, momento en el que se objetiva progresión en el sistema nervioso central. Tras inclusión en ensayo clínico ECAP26113-13-201, inicia tratamiento de segunda línea con brigatinib<sup>2</sup>. Mantiene situación de enfermedad estable hasta marzo de 2018.

Ante nueva progresión a nivel óseo, cerebral (la lesión de mayor tamaño frontoparietal derecha de 2,6 cm) y meníngeo, se inicia 3.<sup>a</sup> línea de tratamiento con alectinib<sup>3</sup>, obteniéndose respuesta parcial a nivel cerebral tras la primera evaluación a los 3 meses.

No obstante, en septiembre de 2018, tras nueva evaluación cerebral, se objetiva oligoprogresión (aumento de tamaño de lesión focal hemisférica izquierda y de frontoparietales derechas).

Tras valoración por el servicio de oncología radioterápica, se decide radioterapia de intensidad modulada cerebral sobre diversas lesiones (tres lesiones frontoparietales derechas y cuatro lesiones cerebelosas izquierdas) en octubre de 2018. Se continúa tratamiento con alectinib ante estabilidad extracraneal.

En enero de 2019, tras reevaluación, se objetiva nueva progresión cerebral, por lo que se inicia 4.<sup>a</sup> línea de tratamiento con lorlatinib<sup>4</sup>.

En julio de 2019, se objetiva nueva oligoprogresión en el sistema nervioso central, decidiéndose indicación de radioterapia sobre nuevas lesiones a nivel cingular derecho y frontal derecho previamente no tratadas. Se mantiene lorlatinib ante signos de respuesta a nivel extracraneal.

En agosto de 2020, tras reevaluación craneal, se objetiva nueva oligoprogresión unifocal de una de las lesiones cerebrales (a nivel frontoparietal derecha), por lo que, ante elevado riesgo de complicaciones locales por irradiación previa, se valora el caso en el comité de tumores cerebrales, decidiéndose intervención quirúrgica por el servicio de neurocirugía, realizándose exéresis de la lesión frontoparietal derecha (compatible con adenocarcinoma con translocación en ALK) y mantenimiento con lorlatinib ante presencia de mínima oligoprogresión cerebral sin evidencia de progresión extracraneal.

Nuestro paciente continúa seguimiento estrecho sin evidencia de nueva progresión hasta enero de 2022, donde se aprecian signos de progresión cerebral difusa, lo que obliga a suspender tratamiento con lorlatinib tras 3 años y 8 meses de uso.

Ante la progresión y utilización previa de hasta 4 inhibidores de la tirosina cinasa (crizotinib, brigatinib, alectinib y lorlatinib) se decide iniciar tratamiento con quimioterapia, iniciándose en enero de 2022, una 5.<sup>a</sup> línea de tratamiento con el esquema cisplatino (75 mg/m<sup>2</sup>) y pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) con periodicidad trisemanal.

Tras cinco ciclos administrados, se objetiva respuesta y se continúa con pemetrexed exclusivo.

Tras administración de 13 ciclos, se evidencia nueva progresión cerebral en octubre de 2023 y, tras valoración en comité de tumores cerebrales, no se consideran factibles nuevos tratamientos locales con cirugía o radioterapia.

Se decide iniciar nueva línea de tratamiento (6.<sup>a</sup> línea) con temozolamida, administrándose dos ciclos, suspendiéndose finalmente el tratamiento tras nueva progresión cerebral en enero de 2024.

Por ello, que se decide se inicia nueva línea terapéutica (7.<sup>a</sup> línea) con carboplatino-paclitaxel y bevacizumab.

Tras cuatro ciclos, se objetiva nueva progresión y se deriva a Hospital Gregorio Marañón de Madrid para inclusión en estudio clínico.

En mayo de 2024, inicia tratamiento de 8.<sup>a</sup> línea con neladalkib<sup>5</sup>, actualmente se encuentra en curso de tratamiento y en situación de respuesta.

En resumen, se trata de un paciente varón de 54 años con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón estadio IVB (metástasis óseas y cerebrales) con translocación ALK tratado sucesivamente con cinco líneas de tratamiento dirigido en asociación a SRS y metástasectomía con 11 años de supervivencia.

## Financiación

La realización del presente caso clínico no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de

Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que utilizaron inteligencia artificial para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer [published correction appears in N Engl J Med. 2015;373(16):1582.]. N Engl J Med. 2014;371(23):2167-77.
2. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naïve advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial [published correction appears in J Thorac Oncol. 2022;S1556-0864(22)00349-5.]. J Thorac Oncol. 2021;16(12):2091-108.
3. 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):1056-64.
4. Solomon BJ, Liu G, Filip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase III CROWN study. J Clin Oncol. 2024;42(29):3400-9.
5. Lin JJ, Horan JC, Tangpeerachaikul A, Swaldutz A, Valdivia A, Johnson ML, et al. NVL-655 is a selective and brain-penetrant inhibitor of diverse ALK-mutant oncoproteins, including lorlatinib-resistant compound mutations. Cancer Discov. 2024;14(12):2367-86.