

Metamorfosis ALK: desafío diagnóstico y terapéutico

ALK metamorphosis: a diagnostic and therapeutic challenge

Nikhil Karani-Narain^{1*}, Anna Estival-González¹, Pilar Soto-Rojas¹, Luis Hermoso-Rodríguez¹,
Elisa Guadalupe-Guadalupe¹, M.^a Carmen Camacho-García², Miguel Andújar-Sánchez²
y Delvys Rodríguez-Abreu¹

¹Oncología Médica; ²Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Gran Canaria, Gran Canaria, España

Resumen

Introducción: La transformación histológica a carcinoma escamoso representa un mecanismo infrecuente de resistencia terapéutica en pacientes con fusiones ALK tratados con inhibidores de tercera generación. **Presentación del caso:** Presentamos el caso de una mujer de 48 años con adenocarcinoma metastásico (EML4-ALK) que logró una respuesta inicial a lorlatinib. Tras progresar, la rebiopsia reveló una transformación a estirpe escamosa que mantenía el perfil molecular. Ante el fracaso posterior de la quimioinmunoterapia, la enfermedad se controló mediante un abordaje local (lobectomía y radioterapia), y se reintrodujo lorlatinib. **Discusión:** Esta transformación inducida por el tratamiento refleja la gran complejidad del cáncer de pulmón en pacientes con alteraciones moleculares específicas. Supone un desafío terapéutico y muestra cómo los tumores pueden adaptarse y requerir nuevas estrategias terapéuticas. **Conclusión:** Replantear la estrategia sistémica tras la conversión subraya la necesidad clínica de un enfoque adaptado, dinámico y personalizado, fundamentado siempre en la evolución histológica y el perfil molecular del paciente.

Palabras clave: Adenocarcinoma de pulmón. ALK. Lorlatinib. Transformación histológica. Resistencia terapéutica.

Abstract

Introduction: Histological transformation to squamous cell carcinoma represents an uncommon mechanism of therapeutic resistance in patients with ALK fusions treated with third-generation inhibitors. **Case report:** We report a 48-year-old woman with metastatic adenocarcinoma (EML4-ALK) who achieved an initial response to lorlatinib. Upon progression, a repeat biopsy revealed transformation to a squamous phenotype while retaining the molecular profile. Following subsequent chemoimmunotherapy failure, disease control was achieved through a local approach (lobectomy and radiotherapy), and lorlatinib was reintroduced. **Discussion:** This treatment-induced transformation reflects the profound complexity of lung cancer in patients with specific molecular alterations. It represents a therapeutic challenge and demonstrates how tumors can adapt and require new therapeutic strategies. **Conclusion:** Reassessment of the systemic strategy following conversion underscores the clinical need for an adapted, dynamic, and personalized approach, guided by the tumor's histological evolution and the patient's molecular profile.

Keywords: Lung adenocarcinoma. ALK. Lorlatinib. Histological transformation. Therapeutic resistance.

*Correspondencia:

Nikhil Karani-Narain
E-mail: nkarani13@gmail.com

Recibido: 01-05-2026
Aceptado: 22-05-2026
DOI: 10.24875/GECPLC.M26000020

Available online: 23-07-2026
Lung Cancer Clin. Res. J. 2026;2(1):36-39
www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2026 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

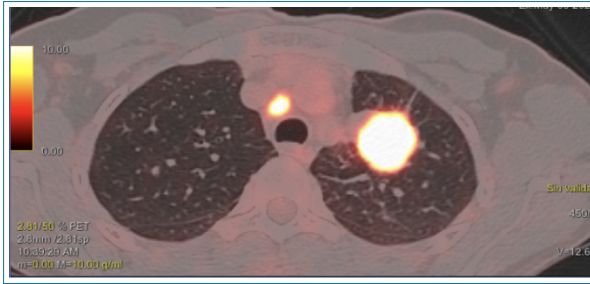


Figura 1. PET-TC al diagnóstico (mayo 2024).

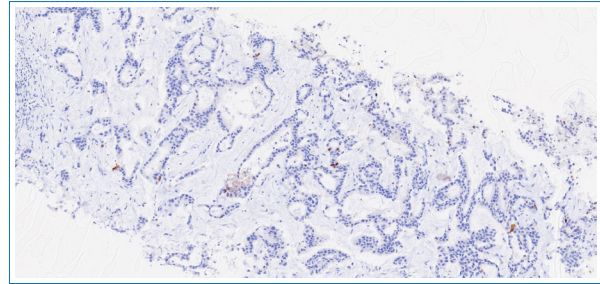


Figura 3. p40 negativo.

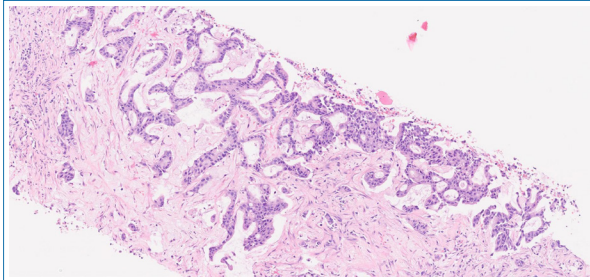


Figura 2. Biopsia hepática.

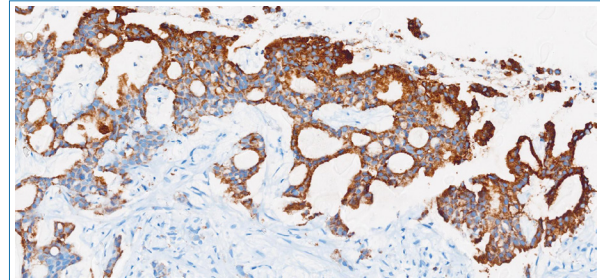


Figura 4. ALK positivo.

Enfermedad actual

Mujer de 48 años que inicia estudio por un cuadro de dolor dorsal intenso invalidante. Asocia en los meses previos tos irritativa y dolor pleurítico izquierdo, con sensación disneica ocasional.

Antecedentes

Raza blanca caucásica. Nunca fumadora. Sin factores de riesgo cardiovascular ni tratamiento crónico habitual.

Exploración física

Estado funcional 0 en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Eupneica al aire ambiente. Murmullo vesicular conservado. Resto anodino.

Pruebas diagnósticas

- Resonancia magnética de columna dorsolumbar (8-3-2024): alteración de cuerpo vertebral y pedículos en D10.
- Gammagrafía ósea (2-5-2024): afectación sospechosa de malignidad en D10, L5, fémur izquierdo proximal y espina del omóplato derecho.

- Tomografía por emisión de positrones (PET-TC) (9-5-2024) (**Fig. 1**): masa pulmonar hipermetabólica en el lóbulo superior izquierdo. Múltiples nódulos en ambos campos pulmonares. Adenopatías hipermetabólicas en el mediastino. Metástasis óseas y hepáticas.
- Biopsia ósea D10 y hepática (**Fig. 2**): tejido infiltrado por adenocarcinoma con patrón sólido, acinar y glandular complejo, p40 negativo (**Fig. 3**), TTF-1 positivo y ALK positivo (**Fig. 4**).
- Análisis de biomarcadores y estudio molecular: PDL-1 2%. Fusión EML4-ALK variante 1.

Diagnóstico

Adenocarcinoma de pulmón en lóbulo superior izquierdo E-IVb, T2aN3M1c (metástasis hepáticas, óseas y pulmonares bilaterales). PDL-1 2%. NGS: fusión EML4 (13). ALK (20).

Tratamiento

El 20-5-2024 inicia lorlatinib a dosis de 100 mg/día como primera línea de enfermedad metastásica^{1,2}. Tras 2 meses de tratamiento, en la PET-TC de julio se objetiva una respuesta parcial mayor (**Fig. 5**).

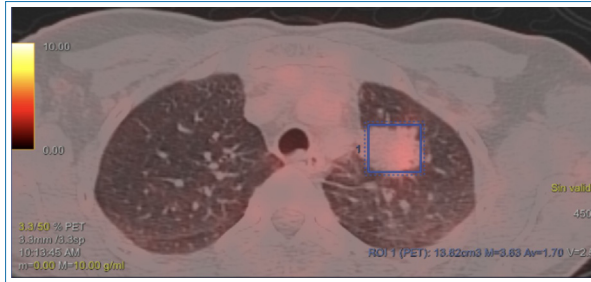


Figura 5. Primera evaluación de respuesta por PET-TC (julio 2024): respuesta parcial.

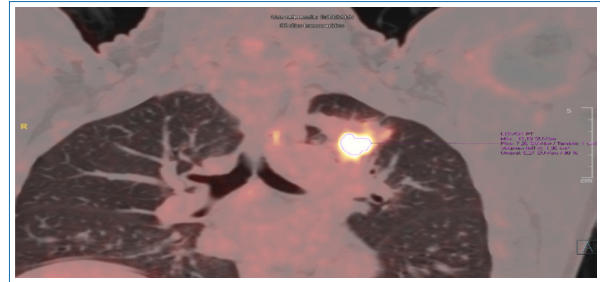


Figura 8. PET-TC (septiembre 2025) con empeoramiento de la lesión pulmonar, sugestivo de recidiva.

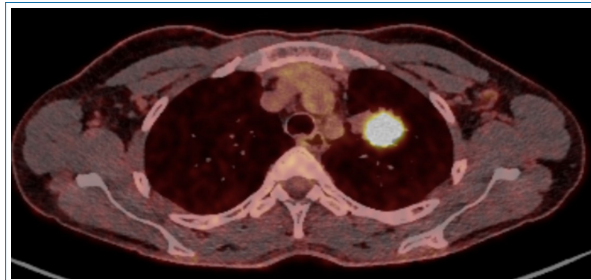


Figura 6. PET-TC (febrero 2025) con empeoramiento metabólico de la lesión pulmonar, sugestivo de recidiva.

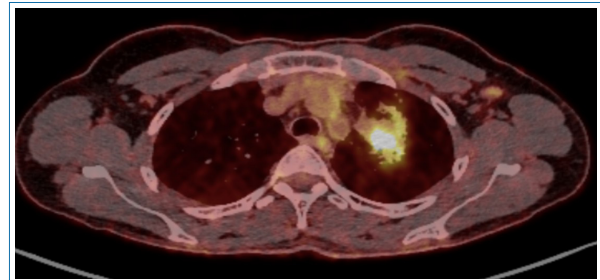


Figura 9. PET-TC (septiembre 2025) con empeoramiento de la lesión pulmonar, sugestivo de recidiva.

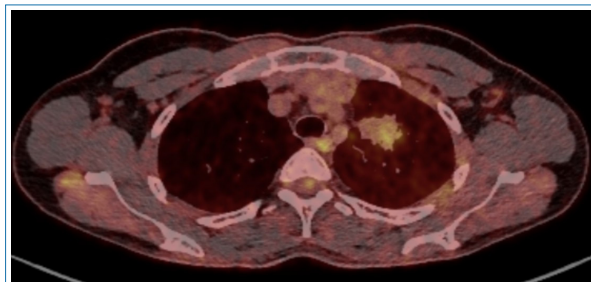


Figura 7. PET-TC de evaluación de respuesta tras SBRT (junio 2025): respuesta casi completa.

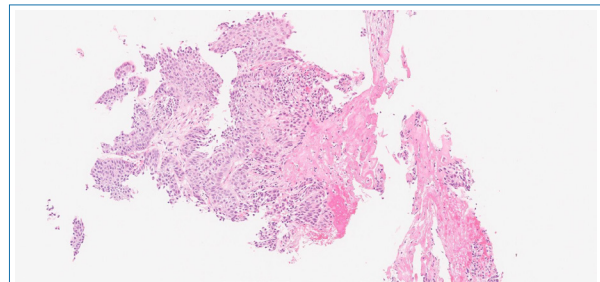


Figura 10. Biopsia pulmonar a la progresión: carcinoma escamoso.

Evolución y seguimiento

La paciente continuó tratamiento, requiriendo inicio de rosuvastatina por hipercolesterolemia G2 secundaria a la medicación³. En octubre de 2024 se objetiva en la PET-TC un aumento de la captación de la lesión pulmonar conocida en el lóbulo superior izquierdo, aunque sin cambios morfológicos visibles. Se realiza nuevo control por PET-TC en febrero de 2025 y se constata nuevo empeoramiento morfometabólico (Fig. 6). Se propone radiocirugía de la lesión en cinco fracciones entre febrero y marzo de 2025. Tras ello, se observa una respuesta completa en la PET-TC de junio de 2025 (Fig. 7), con normalización de la captación pulmonar.

En septiembre de 2025, la PET-TC muestra empeoramiento metabólico de la lesión en el segmento apical posterior del lóbulo superior izquierdo, sugestivo de recidiva (Figs. 8 y 9), y captación dudosa en suprarrenal izquierda. Se decidió continuar con lorlatinib y ampliar los estudios para filiación histológica de la lesión pulmonar en progresión.

Se realizaron resonancia magnética cerebral, que no mostró lesiones, biopsia líquida para valorar mecanismos de resistencia (alteración en PTEN) y broncoscopia que fue sugestiva de carcinoma escamoso (Fig. 10), p40 positivo (Fig. 11) y PDL-1 negativo.

Con estos resultados caben dos opciones:

- ¿Transformación histológica inducida por el tratamiento? Persiste ALK positivo en el tumor, lo que

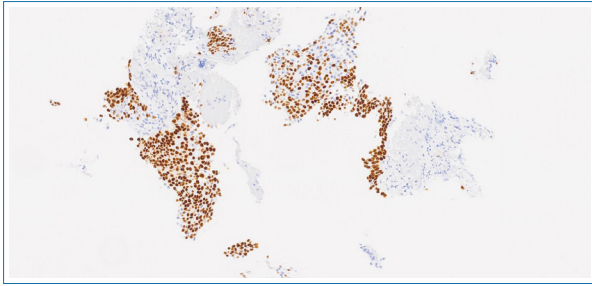


Figura 11. Biopsia pulmonar: tinción p40 positiva.

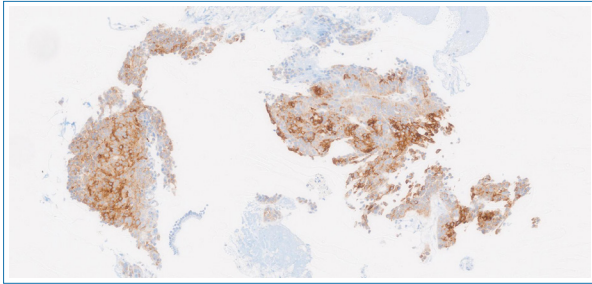


Figura 12. Inmunohistoquímica ALK positiva.

indica que no se trata de un segundo tumor, sino de una evolución clonal del mismo con un cambio morfológico y fenotípico adaptativo como mecanismo de resistencia.

- ¿Carcinoma adenoescamoso desde el inicio? Algunos adenocarcinomas pueden tener componente escamoso no reconocido al inicio. El tratamiento puede eliminar preferentemente la parte adenomatosa, dejando visible el componente escamoso. En este caso también se mantendría la positividad de ALK.

Nos decantamos por suspender el lorlatinib y pautar dos ciclos de quimioinmunoterapia con carboplatino, paclitaxel y pembrolizumab⁴. Sin embargo, tras ello se nos informa de inmunohistoquímica positiva para ALK en la muestra del carcinoma escamoso (Fig. 12). Se realizó otra PET-TC y de nuevo se observó progresión de la lesión en el lóbulo superior izquierdo y aumento de la captación en suprarrenal izquierda, sugestiva de malignidad.

Se planteó un tratamiento radical con radioterapia corporal estereotáctica de la suprarrenal y cirugía pulmonar. Se realizó lobectomía superior izquierda el 15-12-2025, confirmándose un carcinoma escamoso no queratinizante de 1,9 × 1,5 cm y, sorprendentemente, ypT1b ypN0. Se certifica fusión de ALK en la pieza

quirúrgica por NGS. Actualmente la paciente continúa en tratamiento con lorlatinib a dosis plenas, pendiente de una nueva PET-TC de reevaluación.

La transformación histológica inducida por el tratamiento refleja la complejidad del cáncer de pulmón en pacientes con mutaciones específicas. Supone un desafío terapéutico y muestra cómo los tumores pueden adaptarse y requerir nuevas terapias. La combinación de quimioinmunoterapia tras la conversión a carcinoma escamoso destaca la necesidad de un enfoque terapéutico adaptado, basado en la evolución del tumor y el perfil molecular del paciente, subrayando la importancia de un tratamiento personalizado y dinámico.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Solomon BJ, Liu G, Felip 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;42:3400-9.
2. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34:339-57.
3. Liu G, Mazieres J, Stratmann J, Ou S-HI, Mok T, Grizzard M, et al. A pragmatic guide for management of adverse events associated with lorlatinib. *Lung Cancer*. 2024;191:107535.
4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040-51.