



Tratamiento del cáncer de pulmón portador de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Treatment of lung cancer carrier of epidermal growth factor receptor mutation

Yoanna Ivette Flores Vega^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1135-5451>

Diana Laura Paramo González¹ <https://orcid.org/0000-0002-1325-4849>

Alejandro Pérez Fonteboa¹ <https://orcid.org/0000-0002-1929-0736>

Daniel Ricardo Martínez Ávila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

¹Instituto de Oncología y Radiobiología. Servicio de Oncología Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yoannafloresvega@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es un problema de salud en el mundo. En el carcinoma de pulmón de células no pequeñas se han identificado la presencia de una serie de alteraciones moleculares entre ellas, la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Objetivo: Describir el desarrollo y evolución de la terapia con inhibidores tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con carcinoma de pulmón con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Métodos: Se consultaron las bases de datos, EMBASE, Cochrane y Scopus, así como la plataforma PubMed. Se emplearon términos del Medical Subject Headings (MeSH), se tuvieron en cuenta: artículos publicados entre enero de 2014 y julio de 2023, en idioma español e inglés. Se revisaron un total de 183 artículos y se seleccionaron 52: artículos de revisión (16) y artículos originales (36), libros de texto (2) y guía de diagnóstico y tratamiento (2).

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Desarrollo: El descubrimiento de este gen fue seguido del desarrollo de fármacos inhibidores de la tirosina quinasa, que han permitido evidenciar una mayor eficacia en los pacientes portadores de dicha mutación, en comparación con la quimioterapia, lo cual inició una nueva era en el tratamiento del cáncer de pulmón. A pesar de las excelentes tasas de respuestas y supervivencia la mayoría de los pacientes, desarrollan resistencia adquirida, después de una mediana de supervivencia de 12 meses de iniciado el tratamiento.

Conclusiones: El desarrollo de terapias dirigidas a la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, cambió el estándar de tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, que expresan dicha mutación.

Palabras clave: eficacia; neoplasias pulmonares; proteínas tirosina quinasa; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer continues to be a health problem worldwide. In non-small cell lung carcinoma has been analyzed and the presence of a series of molecular alterations has been identified, such as: the mutation of the epidermal growth factor receptor.

Objective: Describe the development and evolution of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer.

Methods: A literature review article was carried out, in which EMBASE, Cochrane and Scopus databases were consulted, as well as PubMed platform. Medical Subject Headings (MeSH) terms were used, articles published between January 2014 and July 2023, in Spanish and English language, were taken into account. Overall, 183 articles were reviewed and 52 were selected: review articles (16) and original articles (36), textbooks (2) and diagnosis and treatment guide (2).

Development: The discovery of this gene was followed by development tyrosine kinase inhibitor drug, which has demonstrating greater effectiveness, in patients carrying this mutation compared to chemotherapy, which began a new era in the treatment of lung cancer. In spite of excellent response rates and survival, most patients develop acquired resistance after a median survival of 12 months after starting treatment.



Conclusions: Epidermal growth factor receptor mutation target therapies changed the standard of treatment of lung cancer patients who express this mutation.

Keywords: efficacy; lung neoplasms; protein tyrosine kinases; survival.

Recibido: 14/03/2024

Aprobado: 03/09/2024

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un problema de salud en el mundo. En el año 2020 se diagnosticaron 2 206 771 nuevos casos (11,4 %).⁽¹⁾

Las neoplasias de pulmón son el resultado de múltiples alteraciones genéticas y epigenéticas. La activación de oncogenes por mutaciones, translocaciones y amplificaciones, han permitido identificar perfiles moleculares únicos que predicen la respuesta a la enfermedad.⁽²⁾ Hasta el 2004, las opciones terapéuticas para el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado se circunscribían a la quimioterapia (QTP), con una tasa de repuesta del 20 % al 30 %.⁽³⁾ En una investigación,⁽⁴⁾ se analizó el espectro mutacional del CPCNP y se identificaron alteraciones moleculares como: la mutación del gen que codifica para el receptor del factor crecimiento epidérmico (EGFR), la mutación Kirsten de sarcoma de rata (KRAS), mutación en el oncogén homólogo al virus Kirsten de sarcoma de rata (BRAF), el gen que codifica para la proteína quinasa del linfoma anaplásico (ALK), el reordenamiento del proto-oncogen 1 (ROS1), entre otras.⁽⁵⁾

La prevalencia de la mutación del EGFR es diferente según regiones geográficas. Se reporta 40 % en pacientes asiáticos y 11 % en la población caucásica; sin embargo, en América Latina es muy variable, al reportarse cifras entre 13 % y 37,2 %.⁽⁶⁾



El descubrimiento de este gen fue seguido del desarrollo de fármacos que han determinado la presencia de varias generaciones de medicamentos inhibidores del EGFR, lo cual inició una nueva era en el tratamiento del cáncer de pulmón.⁽⁷⁾

El objetivo de este trabajo es describir el desarrollo y la evolución de la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa para el tratamiento de pacientes con CPCNP con mutación del EGFR.

MÉTODOS

Se consultaron fuentes de información primaria y secundaria, a través de las bases de datos, EMBASE, Cochrane y Scopus, así como la plataforma PubMed. Para la estrategia de búsqueda se emplearon términos del Medical Subject Headings (MeSH), “cáncer de pulmón”; “receptor del factor de crecimiento epidérmico”; “tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa”; “resistencia adquirida” y sus combinaciones. Se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión: artículos publicados entre enero del 2014 y julio de 2023, tipo de publicación (artículos originales, artículos de revisión y metanálisis) en idioma español e inglés. Se excluyeron los reportes de casos y los artículos no disponibles a texto completo. Se revisaron un total de 183 artículos y se seleccionaron 52: artículos de revisión (16) y artículos originales (36), libros de texto (2) y guía de diagnóstico y tratamiento (2).

DESARROLLO

Biología molecular

El EGFR, pertenece a la familia de receptores localizados en la membrana plasmática que presentan actividad tirosina quinasa intrínseca.⁽⁸⁾ El factor de crecimiento epidérmico (EGF, *Epidermal Growth Factor*) se identificó en 1962 por Stanley Cohen, mientras que el receptor fue purificado y caracterizado por el mismo autor en 1980. Fue el primer receptor tirosina quinasa en descubrirse y la mayor parte de los mecanismos de activación de este tipo de receptores se establecieron a partir del EGFR.⁽⁹⁾ La familia del EGFR, de la que forma parte el EGFR (HER1, *human epidermal growth factor 1*), está constituida



además por otros 3 receptores identificados hasta la fecha: HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). El gen que codifica el EGFR (HER1) se encuentra en el brazo corto (región p13-p12) del cromosoma 7.^(8,9,10) Todos los miembros de esta familia presentan una estructura similar, que consiste en 3 regiones: una región extracelular (donde se localiza el dominio de unión al ligando), una región transmembrana (donde se ancla a la membrana plasmática) y una región intracelular (donde se encuentra el dominio de tirosina-quinasa (TK)).⁽¹⁰⁾

Más del 90 % de estas mutaciones están localizadas en los exones 19 y 21 (deleciones y la mutación puntual L858R, respectivamente) del EGFR, donde se localiza el sitio de unión al ATP (adenosín trifosfato) del dominio TK. Existen otras mutaciones menos comunes (L861Q en el exón 21, G719A/C/S en el exón 18 y S768I en el exón 20). Además, se han descrito mutaciones asociadas a la resistencia frente a T790M en el exón 20.⁽¹⁰⁾

Cuando el ligando extracelular se une al EGFR, se produce la dimerización de este, lo que da lugar a la activación de su tirosina quinasa y la transfosforilación de los residuos de tirosina. La ruta de señalización más conocida y mejor caracterizada de las iniciadas por el EGFR activado es la vía Ras/MAPK, que parece ser imprescindible para la proliferación celular mediada por EGF. Otra vía importante tras la activación del EGFR es la del fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K), la cual genera señales de supervivencia celular y previene la apoptosis. Otras rutas de señalización intracitoplasmáticas que son activadas por el EGFR incluyen a los transductores de señales y activadores de la transcripción (STATs), a la fosfolipasa C gamma 1 (PLC- γ 1) y a c-Jun N Terminal quinasa (JNK), las cuales están involucradas en procesos de resistencia a la apoptosis, migración celular, proliferación y transformación celular, respectivamente.^(9,10)

Características clínicas-patológicas

El CPCNP con mutación EGFR generalmente aparece en mujeres jóvenes, no fumadoras de origen asiático. Frecuentemente la enfermedad debuta en un estadio metastásico y el subtipo histológico más común es el adenocarcinoma.⁽⁷⁾

Métodos de determinación de la mutación EGFR

La determinación de las mutaciones en el gen EGFR es una prueba de diagnóstico molecular. Las técnicas más comúnmente utilizadas son: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el Sistema de Mutación Refractario a la amplificación por PCR (ARMS), PCR cuantitativa o en tiempo real (qPCR), PCR de



transcriptasa inversa (RT-PCR), secuenciación de Sanger (idealmente combinada con enriquecimiento tumoral) y la secuenciación de nueva generación NGS(*Next Generation Sequencing*).^(11,12,13)

Desarrollo clínico

Existe un amplio sustento experimental y clínico sobre el importante papel que juega el EGFR en muchos tumores, lo cual constituye una excelente diana terapéutica. La terapia dirigida al EGFR ha cambiado el estándar terapéutico de los pacientes con CPCNP avanzado. De las múltiples estrategias estudiadas para inhibir al receptor, dos aproximaciones terapéuticas se han mostrado como las más consistentes y son las más ampliamente desarrolladas en la clínica:

- Los anticuerpos monoclonales, que se unen al dominio externo del receptor con alta afinidad, el cual compite con sus ligandos naturales y bloquea así, la activación de aquel.⁽¹⁴⁾
- Las pequeñas moléculas inhibidoras de la actividad enzimática tirosina quinasa del receptor (TKIs). Son moléculas sintéticas fundamentalmente derivados quinazolínicos, de bajo peso molecular que interactúan con el dominio tirosina quinasa intracelular de varios receptores, que incluye EGFR e inhiben la fosforilación inducida por el ligando. Estas moléculas son generalmente competidores que se unen de manera reversibles al sitio de unión al ATP en el dominio catalítico intracelular de la tirosina quinasa.⁽¹⁴⁾

En este estudio abordaremos los inhibidores tirosina quinasa. Se han desarrollados 3 generaciones de fármacos TKIs anti EGFR, que han permitido evidenciar una mayor eficacia y un incremento en la supervivencia en los pacientes portadores de dicha mutación en comparación con la QTP.

Gefitinib

Es un TKIs de primera generación que se administra por vía oral. Inicialmente aprobado para el tratamiento del CPCNP independiente del estatus de la mutación del EGFR.⁽¹⁵⁾

En el año 2009 el ensayo clínico fase III IPASS, reclutó un total de 1217 pacientes asiáticos, con o sin la mutación; comparó el uso del gefitinib contra quimioterapia (carboplatino/paclitaxel) en primera línea. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 71 % a favor del TKIs vs. 47 % con respecto a la QTP. La



mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue superior con el uso de gefitinib en contraste con la QTP con 9,8 meses vs. 6,4 meses, respectivamente.⁽¹⁶⁾

En el año 2012 se realiza el ensayo clínico First SIGNAL, en el que el gefitinib se comparó contra la QTP; la tasa de SLP a los 12 meses fue de 16,7 % para el brazo del TKIs y de 2,8 % para brazo de la QTP.⁽¹⁷⁾

Otros ensayos clínicos fase III, como el WJTOG3405 con selección de los pacientes EGFR mutado presentaron resultados similares.⁽¹⁸⁾

Los principales eventos adversos relacionados al gefitinib son: *rash*, acné, piel seca, diarreas, entre otras.^(19,20,21) Finalmente el 13 de julio de 2015 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), aprueba la utilización del gefitinib en primera línea, en pacientes con CPCNP metastásico con mutación del EGFR.⁽¹⁵⁾

Erlotinib

Es una pequeña molécula TKIs de primera generación, que se administra por vía oral.⁽¹⁵⁾

El ensayo clínico fase III OPTIMAL, se llevó a cabo en población asiática y se comparó la utilización del TKIs contra la QTP. En esta investigación se obtuvo una SLP de 13,1 meses contra 4,6 meses en los brazos del erlotinib y la QTP respectivamente; se alcanzó TRO 83 % vs. 36 %.⁽²²⁾

Posteriormente se realizó el ensayo EURTAC (2012), en población caucásica. La mediana de SLP fue superior con 9,7 meses en el brazo del TKIs, contra 5,2 meses en el brazo de la QTP. La TRO fue de 56 % vs. 23 %.⁽²³⁾

Los eventos adversos más frecuentes encontrados fueron los relacionados con la piel, como: el *rash* y piel seca; además se presentó elevación de las enzimas hepáticas.^(22,23)

El erlotinib fue aprobado por la FDA el 18 de noviembre de 2004 para su uso en el tratamiento del CPCNP localmente avanzado o metastásico.⁽¹⁵⁾

Afatinib

Es un TKIs de segunda generación, con afinidad y potencia algo mayor que los TKIs de primera generación, está aprobado para el tratamiento del CPCNP con mutación del EGFR, incluso para las mutaciones menos comunes. Es un inhibidor irreversible de los receptores tirosina quinasa HER1, HER2 y HER4.⁽¹⁵⁾



En el año 2012 los resultados del ensayo clínico fase IIb/III lux-lung1 sugieren que la mediana de SLP en pacientes con CPCNP EGFR mutados tratados con afatinib era superior al placebo.⁽²⁴⁾

En los ensayos Lux Lung3 y Lux Lung 6, la mediana de supervivencia global (SG) fue superior en los pacientes que usaron afatinib con respecto a los que usaron quimioterapia y los que presentaban mutación del EGFR exón 19, de 33,3 meses para los que usaron el TKIs contra 21,1 meses para el brazo de la quimioterapia; aunque no se cumplió así, para los que presentaron la mutación L858R.⁽²⁵⁾ En el estudio aleatorizado fase II Lux Lung 7 se comparó por primera vez un TKIs de primera generación con otro de segunda generación, en presencia de la mutación del EGFR; la mediana SLP fue levemente superior en el brazo del afatinib con respecto al gefitinib; de 11 meses contra 10,9 meses. Este resultado aunque no fue estadísticamente significativo, mostró una separación de la curvas de supervivencia a los 2 años de seguimiento, a favor del afatinib.⁽²⁶⁾ Los eventos adversos reportados son similares a los otros TKIs; también se incluyó la diarrea.^(25,26) Con todos estos resultados, el 12 de julio del 2013, la FDA lo aprobó para el tratamiento en primera línea del CPCNP EGFR mutado.⁽¹⁵⁾ Posteriormente, en China, se realizó un estudio en el mundo real, con dicho fármaco y se obtuvo resultados similares a los presentados en los ensayos clínicos.⁽²⁷⁾

En la tabla 1 se resumen los ensayos clínicos fase III con los TKIs de primera generación en pacientes CPCNP avanzados, con la mutación EGFR.

Tabla 1 - Ensayos clínicos fase III con TKIs de primera generación en CPCNP avanzado EGFR mutado en primera línea

Estudio	TKIs	TRO TKIs/QTP %	SLP TKIs/QTP meses	SG TKIs/QTP meses
IPASS ⁽¹⁷⁾	gefitinib	71 vs. 47	9,5 vs. 6,4	18,1 vs. 18,3
FIRST SIGNAL ⁽¹⁸⁾	gefitinib	55 vs. 46	16,7 vs. 2,8	22,3 vs. 22,9
OPTIMAL ⁽²³⁾	erlotinib	83 vs. 36	13,1 vs. 4,6	22,8 vs. 27,2
EURTAC ⁽²⁴⁾	erlotinib	54,5 vs. 10,5	9,4 vs. 5,2	22,9 vs. 18,8
Lux-Lung 3 ⁽²⁶⁾	afatinib	56 vs. 23	13,6 vs. 6,9	28,2 vs. 28,2
Lux-Lung 6 ⁽²⁶⁾	afatinib	67 vs. 23	11 vs. 5,6	23,1 vs. 23,5

TKIs: inhibidor tirosina quinasa, TRO: tasa de respuesta objetiva, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, QTP: quimioterapia.



Dacomitinib

Es un fármaco TKIs de segunda generación, inhibidor irreversible de los receptores tirosina quinasa EGFR-HER1, HER2 y HER4.⁽¹⁵⁾ En el ensayo clínico fase II realizado entre el 2009 y el 2011, en el cual se incluyó 89 pacientes con CPCNP, 45 de ellos presentaron mutaciones de EGFR del exón 19 y 21. En este estudio el objetivo principal fue evaluar la supervivencia libre de progresión. A los 4 meses los pacientes EGFR mutados mostraron una tasa de SLP de 95,5 % (IC 95 %: 83,2-98,9) con relación al grupo de pacientes no mutados que fue de 76,8 % (IC 95 %: 66,4-84,4). Los eventos adversos más frecuentes fueron la diarrea, la dermatitis acneiforme, la sequedad de la piel y la estomatitis.⁽²⁸⁾

En el ensayo clínico ARCHER 1050 fase III, realizado entre 2013-2015, se comparó el uso del dacomitinib contra el gefitinib en población japonesa y surcoreana con CPCNP EGFR mutado, la mediana de SLP de los pacientes que utilizaron el dacomitinib fue superior con 14,7 meses (IC 95 %: 11,1-16,6) vs. 9,2 meses (IC 95 %: 9,1-11,0) el brazo de gefitinib, y la mediana de SG fue de 34,1 meses a favor del brazo del dacomitinib contra 27 meses para los pacientes que utilizaron gefitinib, aunque las TRO fueron similares en ambos grupos.⁽²⁹⁾ Estos resultados permitieron la aprobación por la FDA, el 27 de septiembre de 2018, para el tratamiento de primera línea de CPCNP metastásico con mutaciones del EGFR.⁽¹⁵⁾

Osimertinib

El osimertinib es un TKIs de tercera generación que demostró resultados superiores en los ensayos clínicos realizados, con respecto a los TKIs de primera y segunda generación, lo cual lo posicionó como terapia de primera línea en CPCNP avanzado o metastásico, en el cual se constatará la mutación.⁽¹⁵⁾

En el ensayo AURA3 se empleó, como terapia de segunda línea, una vez que se evidenció, la progresión inicial con TKIs EGFR de primera generación y presencia de la mutación T790M, se comparó con el brazo de la QTP. Este ensayo clínico, obtuvo resultados alentadores, con una mediana de SLP de 10,1 meses contra 4,4 meses, en los brazos del osimertinib y QTP respectivamente. Al evaluarse las TRO, los pacientes que utilizaron osimertinib obtuvieron un 71 % y solo un 31 % los que emplearon la QTP. La mediana de SLP en el sistema nervioso central fue de 8,5 meses en el brazo del osimertinib contra 4,2 meses en comparación con QTP.⁽³⁰⁾ *Popat S* y otros también demostraron la actividad del osimertinib en



el sistema nervioso central.⁽³¹⁾ El 13 de noviembre de 2015, este fármaco fue aprobado por la FDA, para su uso en el tratamiento del CPCNP positivo a la mutación T790M en el gen EGFR.⁽¹⁶⁾ Resultados similares fueron encontrados en estudio realizado en pacientes coreanos, en el que la mediana de SLP fue de 14,2 meses con un IC 95 %: 13,0-16,4 y la mediana de SG fue de 36,7 con un IC 95 %: (30,9 – no alcanzado).⁽³²⁾

En el ensayo FLAURA, el TKIs se empleó en pacientes vírgenes de tratamiento, con CPCNP avanzado con mutación del gen del EGFR y se comparó con los TKIs de primera generación. Los resultados mostraron una mediana de SLP 18,9 meses para el brazo del osimertinib vs. 10,2 meses para el brazo del TKIs de primera generación con un HR (*hazard ratio*) de 0,46; IC 95 %: 0,37-0,57; p= 0,001. Las TRO fueron similares en ambos brazos con un 80 % a favor del osimertinib y un 76 % para los TKIs de primera generación.⁽³³⁾ La mediana de SG fue de 38,6 meses y 31,8 meses en los brazos del osimertinib y los TKIs de primera generación respectivamente, con mayor número de eventos adversos en los TKIs de primera generación.⁽³⁴⁾ Los resultados antes descritos, permitieron, el 18 de abril de 2018, la aprobación por la FDA, como terapia de primera línea en pacientes con CPCNP avanzado con mutación del gen del EGFR.⁽¹⁵⁾

La eficacia y seguridad del osimertinib en primera línea metastásica, también se ha demostrado en estudios del mundo real, los cuales han reportado resultados similares, a los evidenciados en los ensayos clínicos.^(35,36,37,38)

Teniendo en cuenta los resultados antes expuestos del osimertinib como tratamiento de primera línea en el escenario metastásico, también fue utilizado en el escenario adyuvante. El ensayo clínico fase III ADAURA, demostró que pacientes con etapa IB a IIIA resecaos y con mutación del gen del EGFR, presentaron, una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 89 % vs. 52 % del brazo placebo, a los 24 meses.⁽³⁹⁾ El 21 de diciembre de 2020, fue aprobado como tratamiento adyuvante en pacientes con CPCNP con mutación del gen del EGFR en etapas tempranas.⁽¹⁵⁾

En la tabla 2 se muestran los estudios fase III que comparan los TKIs de segunda generación y tercera generación en CPCNP EGFR mutado previamente descritos.



Tabla 2 - Ensayos clínicos fase III que se comparan TKIs de segunda y tercera generación vs. TKIs de primera generación en CPCNP avanzado con mutación del gen EGFR en primera línea

Estudio	TKIs	TRO	SLP	SG
		dacomitinib/ gefitinib %	dacomitinib/ gefitinib meses	dacomitinib/ gefitinib meses
ARCHER 1050 ⁽³⁰⁾	dacomitinib		14,7 vs. 9,2	34,1 vs. 27
		TRO	SLP	SG
		osimertinib/ gefitinib	osimertinib/ gefitinib	osimertinib/ gefitinib
FLAURA ⁽³⁴⁾	osimertinib	80 vs. 76	18,9 vs. 10,2	38,6 vs. 31,8

TKIs: inhibidor tirosina quinasa, TRO: tasa de respuesta objetiva, SLP: supervivencia libre de progresión, SG: supervivencia global, QTP: quimioterapia.

Mecanismos de resistencia

A pesar de las excelentes tasas de respuestas, la SLP y la SG observada en los ensayos clínicos y en los estudios en el mundo real, la mayoría de los pacientes con CPCNP con mutaciones del gen del EGFR desarrollan resistencia adquirida (RA), después de una mediana de supervivencia de 12 meses de iniciado el tratamiento.^(40,41,42) Se han descrito varios mecanismos de RA, que podrían agruparse en 4 categorías principales:

1. Presencia de mutaciones secundarias en EGFR

En 50-60 % aproximadamente de los casos con RA a los TKIs, utilizados en CPCNP con mutación del gen del EGFR, se observa la mutación de treonina a metionina en el codón 790 (T790M) del exón 20 del gen del EGFR.^(40,43,44,45)

Existen otras mutaciones asociadas con RA menos frecuentes como son: L718VQ, G724S en el exón 18, L747S y D761Y, ambos en el exón 19, M766Q, L792H/F/Y/X, G796R/D/S/X y C797S en el exón 20 y por último en el exón 21 el T854A.⁽⁴⁰⁾

2. Presencia de activación paralela de las vías de señalización

La amplificación del factor de transición epitelio-mesénquima (MET) causa resistencia a los TKIs del EGFR al activar la fosforilación independientemente de EGFR de ERBB3 y la vía PI3K/AKT, el cual proporciona una vía de derivación, incluso en presencia de un inhibidor de EGFR. Esta activación redundante del ERBB3 permite que las células transmitan la misma señalización descendente en presencia de inhibidores de EGFR.^(40,46,47)



La activación de MET por su ligando, el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el cual es producido por las células estromales y tumorales. Este induce resistencia a los medicamentos TKIs de EGFR de una manera dependiente de la dosis, mediante la restauración de la vía de señalización de PI3K/AKT a través de la fosforilación de MET y de la señalización GAB1 (*GRB2 associated binding protein 1*) pero no por el EGFR. ^(40,46,47)

3. Fenómeno de transformación fenotípica

Otros de los mecanismos de RA incluyen la transformación histológica a cáncer de pulmón de células pequeñas y la transición del fenotipo epitelial al mesenquimatoso, con una incidencia del 14 % y 5 %, respectivamente. Aún se desconoce el mecanismo exacto para esta transformación histológica, pero las vías del gen de retinoblastoma y p53 pueden tener un papel en esta. ^(40,48,49)

La transición epitelial a mesenquimatoso es un fenómeno en el que las células cancerosas pierden su fenotipo epitelial y desarrollan una morfología mesenquimatoso más parecida a un huso. Esta transición es marcada por la pérdida combinada de proteínas de unión de células epiteliales como la E-cadherina y la ganancia de marcadores mesenquimales como vimentina o fibronectina. En realidad, el aumento de la expresión de E-cadherina, se ha asociado con la actividad clínica de los TKIs contra el EGFR en pacientes con CPCNP. La expresión de N-cadherina se observa con mayor frecuencia en la resistencia al erlotinib. ^(40,48)

4. Aparición de alteraciones genéticas además de la mutación EGFR

En el 4-7 % de los pacientes, se han identificado varias fusiones de genes, que implican oncogenes impulsores, como principal mecanismo de resistencia al osimertinib en segunda línea. Estos incluyen RET (RET-ERC1, CCDC6-RET y NCOA4-RET), BRAF (AGK-BRAF, ESYT2-BRAF, PCBP2-BRAF y BAIAP2L1-BRAF), NTRK (TPM3-NTRK1), ROS1 (GOPC-ROS1) y FGFR (FGFR3-TACC3) entre otros. En un solo caso se detectó la fusión ALK (SPTBN1-ALK) cuando se utilizó en primera línea. ^(48,49,50,51)

Estrategia terapéutica

Según las guías nacionales e internacionales, sobre el manejo de los pacientes con CPCNP, debe determinarse la mutación en el gen del EGFR para todos los pacientes en etapas localizadas, localmente avanzadas o metastásica. ^(52,53,54,55)



En el caso de aquellos pacientes en etapa metastásica que presenten la mutación en el gen del EGFR (deleción del exón 19 y L858R), se debe indicar osimertinib preferiblemente, otra opción podría ser la utilización del osimertinib asociado a la QTP o amivantamab + lazertinib. Igualmente puede utilizarse, erlotinib + bevacizumab o erlotinib + ramucirumab o erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib. Una vez que los pacientes progresen, debe realizarse nueva biopsia, ya que pueden presentar mutaciones de resistencia (T790M); en ese caso utilizarían osimertinib si no fue utilizado previamente.^(52,53,54)

En el caso que no se encuentre otra mutación, se administrará quimioterapia + inmunoterapia o quimioterapia + inmunoterapia + terapia antiangiogénica o quimioterapia solamente.^(53,54)

En etapas IB–IIIA resecable, después del tratamiento quirúrgico, una vez concluida la quimioterapia adyuvante, se administrará osimertinib en pacientes con mutación del gen del EGFR (deleción del exón 19 y L858R).^(53,55) En las etapas IIIB y IIIC, después de QTP+RTP definitiva, se realizará tratamiento con osimertinib en los pacientes que presenten la mutación del gen EGFR (deleción del exón 19 y L858R).⁽⁵⁴⁾

El desarrollo de las terapias dirigidas a la mutación del gen del EGFR, cambió el estándar de tratamiento de los pacientes con CPCNP. Existen 3 generaciones de fármacos que han demostrado superioridad con respecto a la quimioterapia. El osimertinib, ha sido el único TKIs, aprobado en etapas tempranas el cual incrementa significativamente la supervivencia en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3):209-49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non- small cell lung cancer: Past, present and future [Internet]. World J Clin Oncol. 2021; 12(4):217-37. DOI: [10.5306/wjco.v12.i4.217](https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217)
3. DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. Cancer Principles & Practice of Oncology. Primer of the molecular biology of cáncer. Third edition. Philadelphia: Editorial Wolters Kluwer; 2021.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



4. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki L, Sliwinska-Mosson M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review [Internet]. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13):4569. DOI: [10.3390/ijms21134569](https://doi.org/10.3390/ijms21134569)
5. Herrera-Juarez M, Serrano-Gomez C, Bote de Cabo H, Paz-Ares L. Targer therapy for lung cáncer: beyong EGFR and ALK [Internet]. *Cancer*. 2023; 129(12):1803-20. DOI:[10.1002/cncr.34757](https://doi.org/10.1002/cncr.34757)
6. Zheng R, Yin Z, Alhatem A, Lyle D, You B, Jiang A, et al. Epidemiologic features of NSCLC gene alterations in Hispanic patients from Puerto Rico [Internet]. *Cancers*. 2020; 12(12):3492. DOI:[10.3390/cancers12123492](https://doi.org/10.3390/cancers12123492)
7. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Teper J. Abeloff. *Oncologíaclínica*. 6th edition. España. Editorial Elsevier; 2020.
8. Hubbard SR. EGF receptor inhibition: Attacks on multiple fronts [Internet]. *Cancer Cell*. 2005; 7(4):287-8. DOI:[10.1016/j.ccr.2005.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.004)
9. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer [Internet]. *Gene*. 2006; 366(1):2-16. DOI: [10.106/j.gene.2005.10.018](https://doi.org/10.106/j.gene.2005.10.018)
10. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: Targets for cancer therapy [Internet]. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(5):361-70. DOI: [10.1038/nrc1360](https://doi.org/10.1038/nrc1360)
11. Dalurzo M, Aviles-Salas A, Soares F, Hou Y, Li Y, Stroganova A, et al. Testing for EGFR mutations and ALK rearrangements in Advanced Non Small Cell Lung Cancer. Considerations for countries in emerging markets [Internet]. *Onco Targets and Therapy*. 2021; 14:4671-92. DOI: [10.2147/OTT.S313669](https://doi.org/10.2147/OTT.S313669)
12. Byeon S, Lee B, Park WY, Choi YL, Jung HA, Sun JM, et al. Benefit of Targeted DNA Sequencing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Without EGFR and ALK Alterations on Conventional Tests [Internet]. *Clin Lung Cancer*. 2020; 21(3):e182-e190. DOI: [10.1016/j.clc.2019.11.006](https://doi.org/10.1016/j.clc.2019.11.006)
13. Rao S, Anthony M, Chowdhry N, Kathrotia R, Mishra M, Naithani M, et al. Molecular Characterization of Lung carcinomas: a study on diagnosis, predictive and prognostic markers using immunohistochemical analysis at a Tertiary Care Center in Uttarakhand, India [Internet]. *J Carcinog*. 2021; 20:17. DOI:[10.4103/jcar_14_21](https://doi.org/10.4103/jcar_14_21)



14. Thomas R, Weihua Z. Rethink of EGFR in Cancer With Its Kinase Independent Function on Board [Internet]. *Front Oncol.* 2019; 9:800. DOI: [10.3389/fonc.2019.00800](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00800)
15. Abourehab M, Alqahtani A, Youssif B, Gouda A. Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism [Internet]. *Molecules.* 2021; 26(21):6677. DOI: [10.3390/molecules26216677](https://doi.org/10.3390/molecules26216677)
16. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [Internet]. *N Engl J Med.* 2009; 361(10):947–957. DOI: [10.1056/NEJMoa0810699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699)
17. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung [Internet]. *J Clin Oncol.* 2012; 30(10):1122–28. DOI: [10.1200/JCO.2011.36.8456](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.8456)
18. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer [Internet]. *Ann Oncol.* 2019; 30(12):1978–84. DOI: [10.1093/annoncol/mdz399](https://doi.org/10.1093/annoncol/mdz399)
19. Singh S, Sadhukhan S, Sonawane A. 20 years since the approval of first EGFR-TKI, gefitinib: Insight and foresight [Internet]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023; 1878(6):188967. DOI: [10.1016/j.bbcan.2023.188967](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188967)
20. Lu HL, Jie GL, Wu YL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for the treatment of non-small cell lung cancer: a review of phase II and III trials [Internet]. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2022; 27(2):111–26. DOI: [10.1080/14728214.2022.2063836](https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2063836)
21. Cáceres H, Varona L, Neninger E, Basanta D, Duvergel D, Carrillo C, et al. Tratamiento con inhibidores tirosina cinasa en pacientes con cáncer de pulmón [Internet]. *Rev Cub de Oncol.* 2022 [acceso: 22/12/2023]; 20(1):e173. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/173>
22. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X, Wang Ch, 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 multicenter, open label, randomized, phase III study [Internet]. *Lancet Oncol.* 2011; 12(8):735-42. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)

23. Rosell R, Caecereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, 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 multicenter, open-label, randomized phase 3 trial [Internet]. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3):239-46. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)

24. Miller V, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial [Internet]. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5):528-38. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70087-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70087-6)

25. Yang J, Wu Y-L, Shuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for egfr mutation-positive lung adenocarcinoma (Lux-Lung 3 and Lux-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trial [Internet]. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2):141-51. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8)

26. Park K, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial [Internet]. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5):577-89. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)

27. Tu HY, Wu YL. Afatinib for the first-line treatment of EGFR mutation-positive NSCLC in China: a review of clinical data [Internet]. *Futur Oncol.* 2020; 16(31):2569-86. DOI: [10.2217/fon-2020-0320](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0320)

28. Janne PA, Ou SH, Kim DW, Oxnard G, Martins R, Kris M, et al. Dacomitinib as first-line treatment in patients with clinically or molecularly selected advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, phase 2 trial [Internet]. *Lancet Oncol.* 2014; 15(13):1433-41. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70461-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70461-9)

29. Wu Y, Cheng Y, Zhou X, Lee K, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus Gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial [Internet]. *Lancet Oncol.* 2017; 18(11):1454-66. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)



30. Mok T, Wu YL, Ahn MJ, Garassino M, Kim H, Ramalingam S, et al. Osimertinib or Platinum-pemetrexed in EGFR T790M positive lung cancer [Internet]. *N Engl J Med*. 2017; 376(7):629-40. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674>
31. Popat S, Ahn MJ, Leighl NB, Ramalinga S, Reungwetwattana T, Sira S, et al. Osimertinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer central nervous system metastases: current evidence and future perspectives on therapeutic strategies [Internet]. *Target Oncol*. 2023; 18(1):9-24. DOI: [10.1007/s11523-022-00941-7](https://doi.org/10.1007/s11523-022-00941-7)
32. Lee JH, Kim EY, Park CK, Lee SY, Lee MK, Yoon SH, et al. Real-World Study of Osimertinib in Korean Patients with Epidermal Growth Factor Receptor T790M Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. *Cancer Res Treat*. 2023; 55(1):112-22. DOI: [10.4143/crt.2022.381](https://doi.org/10.4143/crt.2022.381)
33. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):113-25. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137)
34. Ramalingam S, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho B, Gray J, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC [Internet]. *N Engl J Med*. 2020; 382(1):41-50. DOI: [10.1056/NEJMoa1913662](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662)
35. Hung YL, Liu H, Wampfler JA, Tazelaar HD, Li Y, Peikert T, et al. Real-world efficacy of osimertinib in previously EGFR-TKI treated NSCLC patients without identification of T790M mutation [Internet]. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(8):2099-114. DOI: [10.1007/s00432-021-03766-5](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03766-5)
36. Viray H, Vallillo AP, Widick P, Academia E, Shea M, Rangachari D, et al. A real-world study of patient characteristics and clinical outcomes in EGFR-mutated lung cancer treated with first-line osimertinib [Internet]. *J Clin Oncol*. 2022; 40(16):e21033-e21033. DOI: [10.1200/JCO.2022.40](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40)
37. Nieva J, Reckamp KL, Potter D, Taylor A, Sun P. Retrospective Analysis of Real-World Management of EGFR-Mutated Advanced NSCLC, After First-Line EGFR-TKI Treatment: US Treatment Patterns, Attrition, and Survival Data [Internet]. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022; 9(3):333-45. DOI: [10.1007/s40801-022-00302-w](https://doi.org/10.1007/s40801-022-00302-w)



38. Li X, Zhai Z, Zhu Y, Zhou H. Comparison of Gefitinib in the treatment of patients with non-small cell lung cancer and clinical effects of Osimertinib and EGFR Gene mutation [Internet]. *Pak J Med Sci.* 2022; 38(6):1589-94. DOI:[10.12669/pjms.38.6.5456](https://doi.org/10.12669/pjms.38.6.5456)
39. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer [Internet]. *N Engl J Med.* 2020; 383(18):1711-23. DOI: [10.1056/NEJMoa2027071](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071)
40. Dong RF, Zhu ML, Liu MM, Xu YT, Yuan LL, Bian J, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research [Internet]. *Pharmacol Res.* 2021; 167:105583. DOI: [10.1016/j.phrs.2021.105583](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105583)
41. Koulouris A, Tsagkaris C, Corriero AC, Metro G, Mountzios G. Resistance to TKIs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: From Mechanisms to New Therapeutic Strategies [Internet]. *Cancers (Basel).* 2022; 14(14):3337. DOI: [10.3390/cancers14143337](https://doi.org/10.3390/cancers14143337)
42. Han X, Liang L, He C, Ren Q, Su J, Cao L, et al. A real-world study and network pharmacology analysis of EGFR-TKIs combined with ZLJT to delay drug resistance in advanced lung adenocarcinoma [Internet]. *BMC Complement Med Ther.* 2023; 23(1):422. DOI: [10.1186/s12906-023-04213-3](https://doi.org/10.1186/s12906-023-04213-3)
43. Lee J, Kim HS, Lee B, Kim HK, Sun JM, Ahn J, et al. Genomic Landscape of Acquired Resistance to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR T790M-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. *Cancer.* 2020; 126(11):2704-12. DOI: [10.1002/cncr.32809](https://doi.org/10.1002/cncr.32809)
44. Park HR, Kim T, Lee Y, Kim S, Park S, Ju Y et al. Acquired resistance to third-generation EGFR T790M mutant NSCLC [Internet]. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(11):1859-71. DOI: [10.1016/j.jtho.2021.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.013)
45. Katayama Y, Yamada T, Tokuda S, Okura N, Nishioka N, Morimoto K, et al. Heterogeneity among tumors with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors harboring EGFR-T790M mutation in non-small cell lung cancer cells [Internet]. *Cancer Med.* 2022; 11(4):944-55. DOI: [10.1002/cam4.4504](https://doi.org/10.1002/cam4.4504)



46. Yao Y, Yang H, Zhu B, Wang S, Pang J, Wu X, et al. Mutations in the MET tyrosine kinase domain and resistance to tyrosine kinase inhibitors in non- small-cell lung cancer [Internet]. *Respir Res.* 2023; 24(1):28. DOI: [10.1186/s12931-023-02329-1](https://doi.org/10.1186/s12931-023-02329-1)
47. Kang J, Deng QM, Feng W, Chen ZH, Su JW, Chen HJ, et al. Response and acquired resistance to MET inhibitors in de novo MET fusion-positive advanced non-small cell lung cancer [Internet]. *Lung Cancer.* 2023; 178:66-74. DOI: [10.1016/j.lungcan.2023.01.017](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2023.01.017)
48. Pasaro A, Janne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR- mutant lung cancer [Internet]. *Nat Cancer.* 2021; 2(4):377-91. DOI: [10.1038/s43018-021-00195-8](https://doi.org/10.1038/s43018-021-00195-8)
49. He J, Huang Z, Han L, Gong Y, Xie C. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer [Internet]. *Int J Oncol.* 2021; 59(5):90. DOI: [10.3892/ijoc.2021.5270](https://doi.org/10.3892/ijoc.2021.5270)
50. Chhour H, Alexandre D, Grumolato L. Mechanisms of Acquired Resistance and Tolerance to EGFR Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer [Internet]. *Cancers (Basel).* 2023; 15(2):504. DOI: [10.3390/cancers15020504](https://doi.org/10.3390/cancers15020504)
51. Madeddu C, Donisi C, Liscia N, Lai E, Scartozzi M, Macciò A. EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer and Resistance to Immunotherapy: Role of the Tumor Microenvironment [Internet]. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(12):6489. DOI: [10.3390/ijms23126489](https://doi.org/10.3390/ijms23126489)
52. Flores YI, Neninger E, Páramo DL, Ortiz RA, Alfonso S, Alsina SC, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Programa Integral para el control del Cáncer en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020.
53. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(4):249-274. DOI: [10.6004/jnccn.2204.0023](https://doi.org/10.6004/jnccn.2204.0023)
54. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. *Ann Oncol.* 2023; 34(4):339-57. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)



55. Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy [Internet]. *Ann Oncol*. 2021; 32(12):1637-42. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.08.1994](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994)

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Información financiera

No se requirió financiamiento.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

Curación de datos: *Yoanna Ivette Flores Vega, Alejandro Pérez Fonteboa*.

Análisis formal: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Daniel Ricardo Martínez Ávila*.

Investigación: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Alejandro Pérez Fonteboa*.

Metodología: *Yoanna Ivette Flores Vega, Daniel Ricardo Martínez Ávila*.

Administración del proyecto: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

Recursos: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

Supervisión: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

Validación: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

Visualización: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

Redacción -borrador original: *Yoanna Ivette Flores Vega, Alejandro Pérez Fonteboa, Diana Laura Páramo González, Daniel Ricardo Martínez Ávila*.

Redacción –revisión edición: *Yoanna Ivette Flores Vega*.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Disponibilidad de datos

No hay datos asociados con este artículo.