

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Futuro diagnóstico y terapéutico del cáncer de pulmón de células no pequeñas con alteraciones genómicas

## *Future of the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer with genomic alterations*

Jairo Zuluaga<sup>1</sup>, Leonardo Rojas<sup>1</sup>, Lucia Viola<sup>1,2</sup>, Stella Martínez<sup>1</sup>, Carlos Carvajal<sup>1</sup>, Oscar Arrieta<sup>3</sup>, Andrés F. Cardona<sup>1,4</sup>

1. Unidad Funcional Clínica Tórax, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.
2. Unidad Funcional Oncología Torácica, Fundación Neumológica Colombiana – FNC, Bogotá, Colombia.
3. Unidad de Tumores Torácicos, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México D.F., México.
4. Dirección de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

## Resumen

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Las terapias blanco o dirigidas han revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), mejorando de forma consistente los desenlaces, sin embargo, tan solo en alrededor de un tercio de los pacientes se logra identificar alguna alteración genómica que sea susceptible de tratamiento con las terapias dirigidas. De otra parte, casi que, de forma inevitable, los pacientes se harán resistentes a estas terapias, presentando progresión de la enfermedad. Otro aspecto para tener en cuenta es el limitado acceso a estas terapias en nuestros países, lo cual reduce de forma dramática las opciones de tratamiento. En este artículo discutiremos algunos de los avances en el diagnóstico y el tratamiento del CPCNP con alteraciones genómicas y sobre los nuevos desarrollos que se esperan en este campo. Aunque la mayoría de información se centra en la enfermedad avanzada, se abordarán también los avances de las terapias dirigidas en la enfermedad temprana.

**Recibido:**  
Noviembre 1, 2023

**Aceptado:**  
Noviembre 15, 2023

**Correspondencia:**  
acardona@fctic.org

DOI: 10.56050/01205498.2312

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón de célula no pequeña; Terapias blanco; Inhibidores tirocin-cinasa; EGFR.

## Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. Targeted therapies have revolutionized the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), consistently improving outcomes; however, it is possible to identify a genomic alteration that is amenable to treatment with targeted therapies in only about one-third of patients. However, patients will almost inevitably become resistant to these therapies, presenting with disease progression. Another aspect to consider is the limited access to these therapies in our country, which dramatically reduces treatment options. In this article, we discuss some of the advances in the diagnosis and treatment of NSCLC with genomic alterations by briefly discussing the new developments expected in this field. Although most of the information to be discussed will focus on advanced diseases, advances in targeted therapies for early disease will also be addressed.

**Keywords:** Non-small cell lung cancer; Targeted therapies; Tyrosine kinase inhibitors; EGFR.

## Introducción

A nivel global, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer y la segunda neoplasia más frecuente (1). En Colombia, de acuerdo con la Agencia Internacional para la investigación en Cáncer (IARC) en su informe GLOBOCAN, se esperaban para el 2020 cerca de 6900 casos de cáncer de pulmón y 6090 muertes a causa de esta enfermedad, ocupando el quinto lugar en incidencia y el segundo lugar en mortalidad por cáncer respectivamente (2). En la década pasada, el paradigma del tratamiento del CPCNP, un subtipo que representa el 85% de todos los cánceres de pulmón, ha cambiado dramáticamente (3) gracias a la disponibilidad de biomarcadores que permiten seleccionar de mejor manera las terapias dirigidas y la inmunoterapia, principalmente (4).

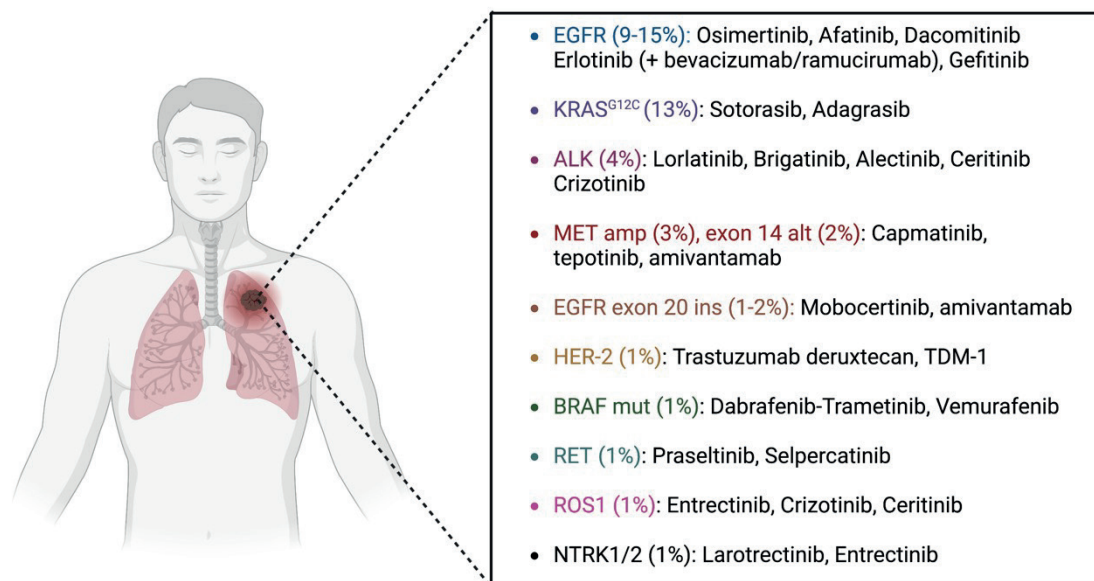
Desde los primeros estudios sobre la terapia dirigida con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el 2001, la terapia blanco continúa transformando el manejo del cáncer de pulmón con alteraciones genómicas (5). Actualmente los inhibidores de EGFR, ALK, RET, BRAF, ROS1,

NTRK, MET y KRAS están disponibles y muchos de estos son el estándar de tratamiento en la población de pacientes con alteraciones genómicas (Figura 1) (5). Desafortunadamente menos del 25% de los pacientes se benefician de estas terapias dirigidas y la resistencia se desarrolla casi de forma universal durante el tratamiento (6).

Para pacientes con CPCNP que tienen alteraciones del EGFR o ALK, la supervivencia media en la década pasada era menor a 2 años (7). Actualmente, con el uso de los inhibidores de nueva generación para EGFR o ALK, la mediana de supervivencia excede los 3 y 5 años respectivamente, un ejemplo fehaciente del impacto positivo de los avances de la terapia dirigida para el cáncer de pulmón (8,9). Los resultados de los estudios sobre inhibidores selectivos para mutaciones en KRAS-G12C (presente hasta en un 13% del CPCNP) y para mutaciones KRAS-G12D (presente hasta en un 4%) abre la posibilidad de nuevas terapias para alteraciones genómicas frecuentes y para las que tradicionalmente no se tenían opciones de trata-

## CPCNP

### CPCNP con alteraciones genómicas-terapias dirigidas



Amp=Amplificación; Alt=alteración; Mut=mutación; CPCNP=Cáncer de pulmón de célula no pequeña

**Figura 1.** Terapias dirigidas aprobadas de acuerdo a blanco molecular

miento dirigido **(10)**. A continuación se presenta una visión sobre los principales avances a esperar en los próximos años en este campo del manejo del CPCNP.

## Combinaciones de terapias blanco e inmunoterapia

Tomando como base el éxito de estas combinaciones en otras neoplasias, por ejemplo el cáncer renal, se han intentado estudios explorando las combinaciones de terapia dirigida e inmunoterapia en cáncer de pulmón, con poco éxito debido a su falta de eficacia y a su elevada toxicidad. Sin embargo, nuevas combinaciones guiadas por una selección de pacientes basada en biomarcadores podrían convertirse en alternativas novedosas de tratamien-

to. De forma general los pacientes con alteraciones de EGFR, ALK y ROS1 tienen tumores con poca infiltración tumoral de linfocitos (TIL) y baja carga mutacional (TMB), por lo que la respuesta a los tratamientos de inmunoterapia es baja **(11)**. Existen algunas excepciones en aquellos pacientes con resistencia a las terapias dirigidas, en donde la expansión de clonas resistentes pueden generar diversidad genómica y antigenicidad, lo cual potencialmente mejora la respuesta a la inmunoterapia **(12)**.

Por otro lado, en aquellos pacientes con mutaciones en KRAS y BRAF V600E se ha observado un alto TMB, lo que abre la puerta a posibles combinaciones con inmunoterapia en estos escenarios. En presencia de alteraciones de KRAS y particularmente cuando se acompañan de comutaciones de p53,

existe un alto infiltrado linfocitario en la matriz tumoral extracelular, lo cual puede sugerir una mejor respuesta a la inmunoterapia (13). Por el contrario, pacientes con comutaciones de KRAS y STK11 (LKB1) tienen muy poca infiltración tumoral y son anérgicos al tratamiento con inmunoterapia (13). Se encuentran en curso algunos estudios con combinaciones de inhibidores de KRAS e inmunoterapia (NCT05920356). La pérdida de PTEN se ha asociado con un fenotipo tumoral inmunosupresor, con bajos recuentos de TILs, presencia de citoquinas inmunosupresoras y alta expresión de genes que median angiogénesis como VEGFA y STAT3 (14). Los pacientes con alta actividad de la vía PI3K se asocian con pérdida de PTEN, por lo que se han probado los inhibidores de PI3K en pacientes con CPCNP con mutaciones de PI3K(PI3KCA) y pérdida de PTEN, estrategia que no ha demostrado beneficio clínico (15).

## Terapias dirigidas contra la angiogénesis

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra VEGFA, al parecer logra reversar al menos parcialmente la inmunosupresión generada en el microambiente tumoral, incluyendo la infiltración mielóide, mejorando la actividad de la inmunoterapia (16). En particular, las combinaciones de inmunoterapia y bevacizumab podrían incrementar las respuestas en pacientes con CPCNP y metástasis hepáticas (12). El hígado está asociado a la inducción de la tolerancia inmunológica a través de mecanismos como la inducción de células mieloides supresoras, células de Kupffer y células dendríticas que promueven vías inmunosupresoras afectando la activación de los linfocitos T efectoras (17). De esta forma, los pacientes con CPCNP con metástasis hepáticas podrían tener menor respuesta a la inmunoterapia (18).

Algunas terapias blanco tipo inhibidores de tirosina quinasa (ITK) contra los receptores de VEGF, por ejemplo lenvatinib, cabozantinib o sitravatinib, también podrían incrementar o resensibilizar

la célula tumoral al tratamiento con inmunoterapia. Existe información preliminar en estudios fase II que sugiere que la combinación de algunos de estos ITKS e inmunoterapia tienen actividad antitumoral en pacientes con CPCNP (19,20). Diversos estudios clínicos que combinan inhibidores de VEGFR e inmunoterapia están actualmente en curso y permitirán definir si estas combinaciones pueden ser una alternativa efectiva de tratamiento (NCT04471428, NCT03906071). De la misma forma, ramucirumab, un anticuerpo contra los receptores de VEGF (VEGFR), ha mostrado actividad antitumoral en combinación con inmunoterapia en pacientes con CPCNP que han progresado a la inmunoterapia, logrando revertir la resistencia a esta última (21).

## Resistencia a las terapias dirigidas

Los mecanismos de resistencia a las terapias dirigidas son múltiples y diversos, pero en general se pueden agrupar en aquellos que disminuyen o impiden la unión del fármaco a su blanco terapéutico o la activación de vías alternas de señalización tumoral que eluden el objetivo del fármaco (22). Lo anterior ha llevado a desarrollo de terapias de siguiente generación que son más potentes en su unión al blanco terapéutico, así como a combinaciones de medicamentos que bloquean vías de señalización alternas o secundarias (22).

## Resistencia a inhibidores del EGFR

Existen múltiples mecanismos de resistencia a los inhibidores EGFR que, como se mencionó anteriormente, pueden ser agrupados en aquellos que disminuyen la afinidad por el medicamento (denominados mecanismos on-target), activación de vías de señalización celular alternas (bypass) o incluso transdiferenciaciones a otros subtipos histológicos como tumores de célula pequeña (23, 24). La resistencia adquirida a los ITKS de EGFR de primera

(gefinitib, erlotinib) o segunda generación (afatinib, dacomitinib) en aproximadamente el 50% de los casos corresponde a la mutación T790M del exón 20 que reduce la afinidad de estos medicamentos a su sitio de unión (el bolsillo de unión de ATP) e incrementa la afinidad del ATP (24,25). Con el uso generalizado de inhibidores de tercera generación como osimertinib para la mayoría de los casos de CPCNP con mutaciones comunes del EGFR (deleciones del Exón 19 y L858R), la importancia clínica de esta mutación de resistencia ha disminuido y han emergido mutaciones de resistencia a inhibidores de tercera generación, como por ejemplo la mutación on-target EGFR-C797S que disminuye la afinidad de osimertinib (24,26,27).

También se han documentado mecanismos de resistencia a osimertinib por activación de vías de señalización alterna, incluyendo KRAS, BRAF, RET, ALK y ERBB2 (26,27). La heterogeneidad de la resistencia a osimertinib ha limitado en parte el desarrollo de estrategias efectivas de tratamiento. En la actualidad la terapia más frecuentemente usada en este escenario es la quimioterapia basada en dupletas con platino o combinaciones de quimioterapia, inmunoterapia y bevacizumab (24,28).

Existen múltiples estudios clínicos enfocados a los distintos mecanismos de resistencia a ITKs-EGFR. Estudios fase III están evaluando la combinación de quimioterapia con osimertinib (FLAURA 2) o agentes antiangiogénicos (EA5182) que pretenden retardar la aparición de clonas resistentes (24). De igual forma se están evaluando tratamientos contra EGFR y MET con anticuerpos biespecíficos como amivantamab en combinación con osimertinib (estudio MARIPOSA NCT04487080) (27). Dos estudios grandes enfocados a casos con amplificación de MET, mecanismo frecuente de resistencia a osimertinib, están actualmente en curso (estudios SAVANNAH NCT03778229 y ORCHARD NCT03944772) (27). Datos de estudios iniciales de combinaciones inhibidores EGFR con inhibidores MET (Osimertinib + sovolutinib) muestran resultados atractivos de esta estrategia (27).

Otra modalidad que se ha venido probando para vencer la resistencia a TKIs es la combinación de EGFR-TKIs y anticuerpos contra EGFR. La combinación de lazertinib, un EGFR-TKI de tercera generación, y amivantamab, un anticuerpo biespecífico contra EGFR-MET, ha demostrado efectividad con tasa de respuesta global (TRG) de 36% en pacientes que habían progresado a osimertinib (29,30). En quienes el mecanismo de resistencia fue mediado por EGFR/MET, tuvieron una TGR del 47%, comparado con el 29% para aquellos cuyo mecanismo de resistencia no involucraba EGFR/MET. En 10 pacientes que tuvieron positividad para EGFR/MET por inmunohistoquímica, la TRG fue del 90% (30). Un seguimiento del estudio CHRYSALIS-2 mostró efectividad en pacientes con múltiples tratamientos previos que habían progresado a osimertinib y a quimioterapia (TRG del 32% para pacientes en 3ra o 4ta línea de tratamiento y del 13% en 5ta línea) (31).

Los anticuerpos conjugados con medicamentos (ADC, por sus siglas en inglés) constituyen otra estrategia novedosa para pacientes que presentan resistencia a los EGFR-TKIs. MRG003, un anticuerpo monoclonal conjugado con monometil auristatina E (MMAE), está siendo evaluado en un estudio fase II para pacientes con CPCNP EGFR mutados refractarios a otros tratamientos (NCT04838548). De la misma forma, Telizotuzumab vedotion (ABBV-399; teliso-v), un ADC anti c-MET, está evaluándose en combinación con osimertinib en pacientes que han progresado a osimertinib (32). Patritumab deruxtecan, un ADC ERBB3/HER3, ha mostrado actividad en pacientes con resistencia a osimertinib con TRG del 36% y supervivencia libre de progresión (SLP) de 8.2 meses (33). Actualmente se encuentra en curso con estudio fase III que compara patritumab deruxtecan contra quimioterapia en pacientes EGFR mutados que han fallado al tratamiento con EGFR-TKIs (NCT05338970). De igual manera, se encuentran en desarrollo TKIs de cuarta generación que buscan vencer la resistencia a otros TKIs. Por ejemplo, BLU-945 ha demostrado actividad en modelos preclínicos con mutaciones triples de



EGFR (delección exón 19 o L858R, T790 adquirida y C797S) y está siendo evaluado en estudios clínicos (NCT04862780) (34).

## Resistencia a inhibidores de ALK

De la misma forma que para los inhibidores de EGFR en pacientes con traslocaciones ALK se presentan mecanismos de resistencia por mutaciones que disminuyen la afinidad del medicamento, mutaciones como L1196 M y G120R generan resistencia a ALK TKIS de primera y segunda generación (35). Lorlatinib, un ALK-TKI de tercera generación, mostró efectividad en pacientes que presentan estas mutaciones (36). En pacientes con mutaciones por activación de vías alternas a ALK, se encuentran en curso estudios clínicos que evalúan combinaciones de ALK TKIS e inhibidores MET o combinaciones ALK TKIs e inhibidores SHP2 (37). La **Tabla 1** muestra algunas de las nuevas alternativas o medicamentos para vencer resistencia en otros blancos terapéuticos distintos a EGFR y ALK.

## Terapias dirigidas para la enfermedad no metastásica

Los pacientes en etapas clínicas II y IIIA (N1-N2) con mutaciones de EGFR, tratados con inhibidores de primera generación como gefitinib mostraron incremento. Los pacientes con etapas clínicas II y IIIA(N1-2) que presentan mutaciones de EGFR recibieron dos años de tratamiento con inhibidores de primera generación como gefitinib logrando un incremento en la supervivencia libre de recurrencia (SLR) luego de la resección quirúrgica en comparación con el uso de la quimioterapia con base en platino (38). Este beneficio no logró ser trasladado a una mejoría en supervivencia global (SG). Más recientemente, osimertinib demostró un beneficio substancial en sobrevida libre de recurrencia (SLR) con una reducción cercana al 80% de las recurrencias, comparado con placebo en pacientes en etapas clínicas IB a IIIA que fueron llevados a cirugía (39). El tratamiento con osimertinib fue administrado posterior a la quimioterapia adyuvante basada en platino o posterior a la cirugía en aquellos en quienes a criterio del investigador no fueran candidatos a quimioterapia adyuvante. Por primera vez una te-

Blanco Molecular	Medicamento
ROS1	Lorlatinib, Repotrectinib, Taletrectinib, Ensartinib
RET	TPX-0046; BOS172738
MET amplificaciones	Telisotuzumab Vedotin, TPX-0022
MET alteraciones exón 14	Savolitinib, Cabozantinib
KRASG12C mut	BI1823911, LY3537982, RM-032
BRAF mut	Inhibidores PAN-RAF: PLX8394, LY3009120, belvarafenib; Inhibidores ERK: GDC-0094
NTRK	Selitrectinib, Repotrectinib, Taletrectinib
HER-2	Poziotinib, Pirotinib

**Tabla 1.** Medicamentos nuevos o en desarrollo, distintos a terapias dirigidas anti-EGFR y ALK.

Mut=mutación

rapia dirigida contra EGFR como estrategia adyuvante logró demostrar beneficio en SG y hoy es un estándar de manejo ampliamente aceptado (40). Están en curso estudios para evaluar osimertinib como estrategia neoadyuvante (estudio NEOADAURA, NCT04351555)..

Para pacientes con traslocaciones ALK existen también estudios en curso que evalúan el papel de diferentes ALK-TKIS en el escenario adyuvante. El estudio ALCHEMIST (NCT02201992) está evaluando la utilidad de crizotinib como terapia adyuvante, y el estudio ALINA (NCT03456076) la de alectinib (37). Estos estudios han tenido que enfrentar dificultades importantes en la velocidad de reclutamiento y el tiempo que llevarán para mostrar resultados. En pacientes con distintas alteraciones genómicas como mutaciones V600E de BRAF, rearrreglos ALK, ROS1, RET o NTRK, se encuentran en curso estudios con múltiples terapias como estrategia perioperatoria en diseños tipo sombrilla (NCT04302025) (41).

Para pacientes con mutaciones en el exón 14 o amplificaciones de MET, se encuentran en curso un estudio fase II con capmatinib como tratamiento perioperatorio (NCT04926831), y para pacientes con traslocaciones RET, un estudio fase II con selpercatinib (NCT03157128) (41); ambos estudios tienen como objetivo principal la respuesta patológica mayor que ha sido postulada como un subrogado de SLR y que pudiera facilitar y acelerar la evaluación de los resultados en estudios con terapias dirigidas en enfermedad temprana.

## Conclusiones y perspectivas hacia el futuro

La necesidad de desarrollar terapias y llevarlas de forma más eficiente a la práctica clínica supone un reto importante en el diseño de estudios clínicos. En las terapias dirigidas para el CPCNP existen numerosos ejemplos de tratamientos que han logrado aprobación al hacer una transición rápida desde estudios de fase I, que evidencian resultados significativos de

respuesta, hasta estudios por expansión de cohortes, y finalmente a estudios de registro (42). Todo esto exige que las entidades reguladoras locales comprendan esta nueva dinámica y no limiten la aprobación de estos tratamientos a la existencia de estudios clínicos de fase III que no se llevarán a cabo.

Como se mencionó, los diseños tipo sombrilla buscan evaluar múltiples terapias guiadas por biomarcadores. Se realizan varios estudios de este tipo en CNCNP, como los estudios BATTLE, Lung-MAP, S1400, Max Trial, entre otros (43-45). La modificación de los desenlaces tradicionales de los estudios clínicos por desenlaces subrogados suficientemente robustos podrá agilizar el desarrollo de nuevas terapias. La evaluación del ADN tumoral circulante (ctDNA) ofrece la posibilidad de desarrollar estudios adaptativos y podría modificar la forma de evaluar la respuesta a las terapias dirigidas (5). Por otra parte, la integración temprana de las terapias dirigidas en el tratamiento del CPCNP puede aumentar la posibilidad de curación de la enfermedad, lo cual es el principal objetivo en el tratamiento del cáncer de pulmón (46). Sin embargo, es fundamental evitar la exposición a tratamientos innecesarios que supongan riesgos de efectos secundarios para el paciente y una carga financiera considerable para los sistemas de salud. Para alcanzar estos objetivos, es esencial el desarrollo de estudios clínicos que combinen la genómica con los datos de eficacia (47).

La investigación clínica y traslacional ha transformado la detección y el manejo del cáncer de pulmón desde hace más de una década y se espera que continúe por el mismo rumbo. De hecho, en países desarrollados donde estos avances se han trasladado al cuidado de los pacientes, las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón han descendido en cerca del 2% por año (48). Es urgente que en nuestros países se creen estrategias que permitan el acceso expedito a estos avances y el desarrollo de investigaciones que busquen caracterizar de mejor forma la enfermedad en nuestros pacientes.

## Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. *Cancer statistics, 2022*. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
2. Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. GCO; [Consultado julio 1 de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. *Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship*. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.
4. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. *The biology and management of non-small cell lung cancer*. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.
5. Wang M, Herbst RS, Boshoff C. *Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer*. *Nature Medicine*. 2021;27(8):1345-56.
6. Boumahdi S, De Sauvage FJ. *The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy*. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020;19(1):39-56.
7. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, Cortinovis D, Cappuzzo F, Mok T. *Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation: implications for clinical practice and open issues*. *Lung Cancer*. 2011;72(1):3-8.
8. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. *Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC*. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
9. 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-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study*. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056-64.
10. Bar-Sagi D, Knelson EH, Sequist LV. *A bright future for KRAS inhibitors*. *Nature Cancer*. 2020;1(1):25-7.
11. Spigel DR, Schrock AB, Fabrizio D, Frampton GM, Sun J, He J, et al. *Total mutation burden (TMB) in lung cancer (LC) and relationship with response to PD-1/PD-L1 targeted therapies*. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15\_suppl):9017-.
12. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. *Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial*. *Lancet Respir Med*. 2019;7(5):387-401.
13. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. *STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma*. *Cancer Discov*. 2018;8(7):822-35.
14. Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, et al. *Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy*. *Cancer Discov*. 2016;6(2):202-16.
15. Langer CJ, Redman MW, Wade JL, 3rd, Aggarwal C, Bradley JD, Crawford J, et al. *SWOG S1400B (NCT02785913), a Phase II Study of GDC-0032 (Taselisib) for Previously Treated PI3K-Positive Patients with Stage IV Squamous Cell Lung Cancer (Lung-MAP Sub-Study)*. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1839-46.
16. Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. *Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics*. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):117-24.
17. Crispe IN. *Immune tolerance in liver disease*. *Hepatology*. 2014;60(6):2109-17.
18. Tumei PC, Hellmann MD, Hamid O, Tsai KK, Loo KL, Gubens MA, et al. *Liver Metastasis and Treatment Outcome with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Patients with Melanoma and NSCLC*. *Cancer Immunol Res*. 2017;5(5):417-24.
19. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcus CE, Wu J, et al. *Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors*. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1154-63.
20. Neal JW, Lim FL, Felip E, Gentzler RD, Patel SB, Baranda J, et al. *Cabozantinib in combination with atezolizumab in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients previously treated with an immune checkpoint inhibitor: Results from cohort 7 of the COSMIC-021 study*. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15\_suppl):9610.
21. Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH, Minichiello K, Villaruz LC, Faller B, et al. *Phase II Randomized Study of Ramucirumab and Pembrolizumab Versus Standard of Care in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Immunotherapy—Lung-MAP S1800A*. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(21):2295-307.



22. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nature Reviews Cancer*. 2017;17(11):637-58.
23. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(4):281-9.
24. Kim SY, Costa DB, Shibahara D, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-Directed Therapy in Lung Cancer [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; [Consultado julio 1 de 2023]. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/elements/egfrdirected-therapy-in-lung-cancer/CB1CE2077A311230CA583CF2C44FC768>.
25. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong KK, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(6):2070-5.
26. Piotrowska Z, Hata AN. Resistance to First-line Osimertinib in EGFR-mutant NSCLC: Tissue is the Issue. *Clin Cancer Res*. 2020;26(11):2441-3.
27. Passaro A, Janne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer*. 2021;2(4):377-91.
28. Reck M, Mok T, Socinski MA, Jotte RM, Lim DW-T, Cappuzzo F, et al. 1293P IMpower150: Updated efficacy analysis in patients with EGFR mutations. *Annals of Oncology*. 2020;31:S837-S8.
29. Cho BC, Lee KH, Cho EK, Kim D-W, Lee J-S, Han J-Y, et al. 1258O Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET bispecific antibody, in combination with lazertinib, a 3rd-generation tyrosine kinase inhibitor (TKI), in advanced EGFR NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S813.
30. Bauml J, Cho BC, Park K, Lee KH, CHO EK, Kim D-W, et al. Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15\_suppl):9006-.
31. Shu CA, Goto K, Ohe Y, Besse B, Park K, Wang Y, et al. 1193MO Amivantamab plus lazertinib in post-osimertinib, post-platinum chemotherapy EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results from CHRYSALIS-2. *Annals of Oncology*. 2021;32:S952-S3.
32. Camidge DR, Morgensztern D, Heist RS, Barve M, Vokes E, Goldman JW, et al. Phase I Study of 2- or 3-Week Dosing of Telisotuzumab Vedotin, an Antibody-Drug Conjugate Targeting c-Met, Monotherapy in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(21):5781-92.
33. Janne PA, Baik C, Su WC, Johnson ML, Hayashi H, Nishio M, et al. Efficacy and Safety of Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR Inhibitor-Resistant, EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2022;12(1):74-89.
34. Schalm SS, Dineen T, Lim SM, Park CW, Hsieh J, Woessner R, et al. 1296P BLU-945, a highly potent and selective 4th generation EGFR TKI for the treatment of EGFR T790M/C797S resistant NSCLC. *Annals of Oncology*. 2020;31:S839.
35. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1118-33.
36. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-9.
37. Lee M, Abu Rous F, Borczuk A, Liu S, Gadgeel S, Halmos B. Targeting Oncogenic Driver Mutations in Lung Cancer. [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; [Consultado julio 1 de 2023]. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/elements/targeting-oncogenic-driver-mutations-in-lung-cancer/5B47B1A513EE77DBA1EAA43030656C08>.
38. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):139-48.
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. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
40. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohe C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023.
41. Chaft JE, Shyr Y, Sepesi B, Forde PM. Preoperative and Postoperative Systemic Therapy for Operable Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(6):546-55.
42. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1121-6.
43. Kim ES, Herbst RS, Wistuba, II, Lee JJ, Blumenschein GR, Jr., Tsao A, et al. The BATTLE trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov*. 2011;1(1):44-53.

44. Herbst RS, Gandara DR, Hirsch FR, Redman MW, LeBlanc M, Mack PC, et al. Lung Master Protocol (Lung-MAP)-A Biomarker-Driven Protocol for Accelerating Development of Therapies for Squamous Cell Lung Cancer: SWOG S1400. *Clin Cancer Res.* 2015;21(7):1514-24.
45. Middleton G, Fletcher P, Popat S, Savage J, Summers Y, Greystoke A, et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature.* 2020;583(7818):807-12.
46. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature.* 2019;575(7782):299-309.
47. Palmer AC, Sorger PK. Combination Cancer Therapy Can Confer Benefit via Patient-to-Patient Variability without Drug Additivity or Synergy. *Cell.* 2017;171(7):1678-91 e13.
48. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.