



RETOS Y AVANCES DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO EGFR MUTADO

CHALLENGES AND ADVANCES IN METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR MUTATION

Melanie Castro-Mollo ^{1,3}, Rossana Ruiz ^{2,3}, Katia Roque ³, Luis Mas ^{3,4}

RESUMEN

Introducción: Los inhibidores de la tirosina quinasa han cambiado drásticamente la perspectiva clínica de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Sin embargo, existen aún retos en el manejo de los pacientes con esta mutación en un escenario metastásico, como es la resistencia intrínseca y adquirida a inhibidores de tirosina quinasa. Se discutirán los últimos avances y nuevas estrategias en primera línea de tratamiento, resistencia a osimertinib y tratamiento en mutación, en el exón 20.

Palabras clave: Receptor del factor de crecimiento epidérmico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, inhibidores de la tirosina quinasa. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Tyrosine kinase inhibitors have dramatically changed the clinical outcomes for patients with advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. However, there are still challenges in the management of patients with this mutation in a metastatic setting, such as intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors. We will discuss the latest advances and new strategies in first-line treatment, osimertinib resistance, and exon 20 mutation treatment.

Keywords: Epidermal growth factor receptor; Non-small cell Lung cancer; Tyrosine kinase inhibitors. (Source: MESH-NLM)

¹ Universidad de San Martín de Porres

² Oncosalud – AUNA

³ Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

⁴ Universidad Peruana Cayetano Heredia

Citar como: Castro-Mollo M, Ruiz R, Roque K, Mas L. Retos y avances del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico egfr mutado. Rev Fac Med Hum. 2024;24(2):132-138. [doi:10.25176/RFMH.v24i2.6441](https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i2.6441)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es una enfermedad frecuente y se encuentra dentro de las principales causas de muerte relacionadas al cáncer en el Perú y en el mundo^(1,2). El conocimiento sobre la biología de la enfermedad, biomarcadores y las alteraciones genéticas han permitido el desarrollo de las terapias dirigidas y, junto con los inhibidores de puntos de control inmunológico, han transformado el panorama del tratamiento para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)⁽³⁾.

Las mutaciones activadoras somáticas, en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), confieren sensibilidad a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) y son las alteraciones genéticas más frecuentes en el subtipo histológico adenocarcinoma en algunas regiones, como en el Perú, que representa el ~40 % de los pacientes con CPCNP⁽⁴⁾. Las deleciones en el exón 19 EGFR y las mutaciones puntuales L858R, en el exón 2,1 representan, aproximadamente, el 85 % de las alteraciones somáticas del EGFR y predicen la sensibilidad a los TKI. Por el contrario, las inserciones en el exón 20 de EGFR presentan resistencia a la mayoría de los TKI de EGFR⁽⁵⁾. Además, la presencia de comutaciones, como TP53, confieren características más agresivas a la enfermedad y son peores resultados clínicos⁽⁶⁾. Los TKI de primera (gefitinib y erlotinib) y de segunda generación (afatinib y dacomitinib) han mostrado mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión (SLP) que oscila entre 10 y 14 meses en comparación con la quimioterapia basada en platino⁽⁷⁾, datos de nuestro país con uso de TKI de primera generación reportan una mediana de SLP 13.9 meses y en supervivencia global (SG) 21.7 meses⁽⁸⁾. Existen retos importantes en lograr una mejora de los resultados en términos de eficacia y seguridad para pacientes EGFR mutados (EGFRmut) en escenario metastásico. Se discutirán tres aspectos que se enfrentan y las intervenciones en estudio para afrontar estos retos:

Cómo mejorar los resultados en pacientes con mutaciones sensibles, el desarrollo de resistencia a osimertinib y el mejor tratamiento para pacientes con mutaciones en el exón 20.

Primera línea de tratamiento

Osimertinib, TKI de tercera generación, ha demostrado superioridad tanto SLP (18.9 meses), como SG (38.6 meses) en pacientes con CPCNP avanzados EGFR Mut+⁽⁹⁾, por lo que se ha establecido como tratamiento de primera línea. A pesar de estos importantes tratamientos, avances y conocimiento de los determinantes genéticos, inevitablemente se produce resistencia a los TKI⁽¹⁰⁾. Existen estrategias para vencer o retrasar esta resistencia, como el uso de otros TKI de tercera generación y combinaciones.

Otros TKI de tercera generación

Existen otros TKI de tercera generación que han alcanzado resultados similares al osimertinib (tabla 1). En el estudio fase III, AENEAS⁽¹¹⁾, se comparó aumolertinib frente a gefitinib, en pacientes CPCNP EGFR Mut+, en primera línea de tratamiento. El objetivo primario fue la SLP y fue significativamente más prolongada con aumolertinib, 19.3 meses en comparación con gefitinib a los 9.9 meses, con un cociente de riesgo (HR) 0.46. No hubo diferencias significativas en la tasa de respuesta objetiva (ORR) y la frecuencia de efectos adversos. En el estudio fase III, LASER301⁽¹²⁾, comparó lazertinib, TKI EGFR irreversible de tercera generación con penetración cerebral, con gefitinib. El objetivo primario fue la SLP, y fue significativamente más larga con lazertinib que con gefitinib 20.6 frente a 9.7 meses; HR 0.45. No hubo diferencias en la ORR y los eventos adversos grado ≥ 3 . En el mundo real, los resultados avalan el uso indistinto de estos TKI de tercera generación y ha mostrado eficacia y seguridad comparable con osimertinib, sin tener estudios comparativos entre ellos.

Tabla 1. TKI de tercera generación.

Ensayo clínico	FLAURA	AENEAS	LASER301
Brazos	Osimertinib vs. gefitinib/erlotinib	Aumolertinib vs. gefitinib	Lazertinib vs. gefitinib
PFS (meses)	18.9	19.3	20.6
PFS (meses) en pacientes con metástasis SNC	15.2	15.3	16.4
ORR (%)	80	73.8	76
Efectos adversos \geq G3 (%)	34	36.4	39
Discontinuación del tratamiento permanente (%)	13	3.7	10





Combinaciones con TKI con quimioterapia/ anticuerpos biespecíficos

Una intervención para prevenir el desarrollo de resistencia al tratamiento dirigido y mejorar los resultados en estos pacientes es la combinación de TKI más quimioterapia o más anticuerpos biespecíficos. La combinación con quimioterapia se basa en la mayor sensibilidad que tienen los pacientes con EGFRmut a la quimioterapia en comparación de los pacientes no mutados⁽¹³⁾ y los estudios preclínicos que han demostrado que la combinación tiene un efecto sinérgico mediante: 1) La reducción de la angiogénesis mediada por VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), 2) la inducción de la apoptosis de clonas celulares resistentes a TKI, 3) la reducción de la heterogeneidad del tumor, menos vías de resistencia⁽¹⁴⁾. La combinación con un anticuerpo biespecíficos, anti EGFR y anti MET, se basa en la resistencia independiente de EGFR por otras vías de señalización como es MET, cuya amplificación representa el 10-20 % de los mecanismos de resistencia de pacientes tratados con osimertinib⁽¹⁰⁾. Además, existe comunicación cruzada entre las vías de señalización de EGFR y MET, las cuales pueden compensarse entre sí cuando se inhibe la señalización de cualquiera de las proteínas⁽¹⁵⁾. Por ello, la inhibición de ambas vías, mediante un anticuerpo biespecífico como amivantamab, reduce las vías de resistencia⁽¹⁶⁾. A continuación, discutiremos los resultados del estudio FLAURA2⁽¹⁷⁾ y MARIPOSA⁽¹⁸⁾ en pacientes con CPCNP EGFRmut (Ex19 del or L858R).

Se han realizado múltiples estudios con TKI de primera generación y quimioterapia⁽¹⁹⁾, sin embargo, solo dos estudios asiáticos han tenido resultados positivos al evaluar la combinación de gefitinib más quimioterapia versus solo gefitinib, ambos con resultados significativos en ORR y PFS^(20,21). FLAURA2⁽¹⁷⁾, recientemente aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en pacientes CPCNP con mutación de EGFR, es un ensayo clínico randomizado de fase III que compara osimertinib más quimioterapia basada en platino con solo osimertinib. El objetivo primario de la SLP fue positivo; la mediana, 25.5 meses para pacientes que recibieron la combinación de osimertinib más quimioterapia contra 16.7 meses para los que recibieron osimertinib; HR de 0.62. La ORR fue mayor para la combinación de osimertinib más quimioterapia (83 %) y osimertinib (76 %), pero no fue significativa. Se

reportaron eventos adversos de grado ≥ 3 en el 64 % de los pacientes que recibieron osimertinib más quimioterapia frente al 27 % de los pacientes que recibieron osimertinib solo.

El estudio MARIPOSA⁽¹⁸⁾ es un ensayo clínico randomizado de fase III que compara amivantamab más lazertinib con osimertinib; el objetivo primario fue la SLP. La mediana de SLP fue de 23.7 meses para pacientes que recibieron la combinación de amivantamab más lazertinib versus 16.6 meses, para los que recibieron osimertinib, HR de 0.70. Las tasas de respuesta objetiva fueron muy similares con amivantamab-lazertinib (86 %) y osimertinib (85 %). La incidencia de la mayoría de los eventos adversos relacionados con EGFR y MET fue mayor en la combinación y llegó a la discontinuación del tratamiento en el 10 % de los pacientes tratados con amivantamab más lazertinib y en el 3 %, con osimertinib. Se produjo tromboembolismo venoso en el 37 % de los pacientes del grupo de amivantamab-lazertinib y en el 9 % del grupo de osimertinib, lo que llevó a los investigadores a recomendar anticoagulación profiláctica durante los primeros cuatro meses de tratamiento en los ensayos en curso de amivantamab-lazertinib.

Ambos estudios muestran una superioridad para la combinación con la TKI, tabla 2, con un beneficio de SLP de 7-9 meses; sin embargo, aun esta diferencia no se traduce en un incremento de SG, probablemente por la inmadurez de los datos al momento y es a costa de mayor toxicidad. En el análisis por subgrupos, vemos que la magnitud del beneficio en el estudio MARIPOSA es transversal a todos los subgrupos con una disminución del riesgo de progresión o muerte aproximadamente del 30 %, mientras que, en el estudio FLAURA2, existe un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con metástasis al sistema nervioso central (SNC) y en pacientes con mutación en el exón 21, L858R, que en general tienen menor beneficio clínico con TKI⁽²²⁾. Desde nuestro punto de vista, estas dos poblaciones son las que más se benefician de la combinación con quimioterapia. El perfil de toxicidades de ambas intervenciones es diferente, mientras que la combinación con quimioterapia aumenta los efectos adversos relacionados a la quimioterapia (toxicidad hematológica), con los que nos encontramos más

familiarizados. Los anticuerpos biespecíficos dan mayor incidencia de eventos relacionados a la infusión y tromboembolismo, los cuales requieren de mayor soporte hospitalario para su manejo. Estos estudios, FLAURA2 y MARIPOSA, plantean algunas interrogantes:

¿Debemos considerar a la combinación como el nuevo estándar de tratamiento?, ¿qué paciente se beneficia más de estas intervenciones?, ¿cuáles son los mecanismos de resistencia tras las combinaciones?, ¿qué haremos a la progresión?.

Tabla 2. Ensayos clínicos de combinación y TKI

Ensayo clínicos/brazos	PFS		PFS met. SNC		PFS Ex19del		PFS L858R		ORR (%)	Efectos adversos ≥ G3 (%)	
	meses	HR	meses	HR	meses	HR	meses	HR			
FLAURA2	Osimertinib + quimioterapia	25.5	0.62	24.9	0.47	27.9	0.60	24.7	0.63	83	64
	Osimertinib	16.7		13.8		19.4		13.9		76	27
MARIPOSA	Lazertinib + amivantamab	23.7	0.7	18.3	0.69	-	0.65	-	0.78	86	75
	Osimertinib	16.6		13		-		-		85	43

(-) Información no disponible

Resistencia al osimertinib

A pesar del beneficio de los TKI, inevitablemente, se desarrollan mecanismos de resistencia, para osimertinib; estos son diferentes: Si se usa en primera o segunda línea de tratamiento, son policlonales y diversos⁽²³⁾. Cerca del 25-50 % de casos tienen como mecanismo de resistencia la activación de rutas accesorias como del gen MET y las vías EGFR⁽¹⁰⁾. El estándar de tratamiento en la actualidad es quimioterapia, sin embargo, el tratamiento sistémico basado en platinos tiene resultados pobres⁽²⁴⁾. Existen dos estrategias para vencer la resistencia a osimertinib y buscar mejores resultados que aún se encuentran en estudio: TKI de cuarta generación y las combinaciones TKI de tercera generación con inhibidores alostéricos o inhibidores de otras vías de señalización (MET, HER2/3, etc.)⁽²⁵⁾. En este escenario, surge la posibilidad de evitar o retrasar la opción de quimioterapia en pacientes que desarrollen resistencia al osimertinib. Todavía no se disponen de datos de eficacia suficientes que permitan considerar algunas estrategias terapéuticas sobre otras.

Amivantamab-lazertinib ha mostrado beneficio en pacientes previamente tratados con osimertinib y ha demostrado seguridad y actividad antitumoral en el ensayo fase 1, Chrysalis-2⁽²⁶⁾. El estudio MARIPOSA⁽²⁷⁾,

ensayo fase III randomizado, es para pacientes que han progresado a osimertinib en primera o segunda línea, diseñado inicialmente con tres brazos de estudio: Amivantamab- lazertinib- quimioterapia, amivantamab- quimioterapia y quimioterapia. Dentro de las características de los participantes, aproximadamente 70 % de participantes recibieron osimertinib en primera línea y 30 %, en segunda línea, y más del 40 % tiene antecedente de metástasis cerebral. El objetivo principal fue la SLP, con una mediana de seguimiento de 8.7 meses, amivantamab- quimioterapia, y amivantamab-lazertinib- quimioterapia redujo el riesgo de progresión o muerte en 52 % y 56 %, con una mediana de 6.3 y 8.3 versus 4.2 meses, respectivamente. Todos los subgrupos se beneficiaron de estas intervenciones. La tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor para quimioterapia con amivantamab y quimioterapia con amivantamab-lazertinib versus quimioterapia (64 % y 63 % versus 36 %, respectivamente; P <0,001 para ambos).

La mediana de la SLP en pacientes con metástasis SNC fue de 12.5 y 12.8 versus 8.3 meses para quimioterapia con amivantamab y quimioterapia con amivantamab-lazertinib versus quimioterapia.



Los eventos adversos grado ≥ 3 fueron mayores en las combinaciones con amivantamab; fue 92 % para la tripleta vs. 72 % para la combinación con quimioterapia y 48 % solo con quimioterapia. Y del mismo modo, para los eventos adversos serios: 52 %, 32 % y 20 %, respectivamente. Amivantamab-lazertinib-quimioterapia presentó mayor toxicidad hematológica, por lo que el protocolo fue revisado y se realizó una modificación de la dosis que permite iniciar lazertinib después de la quimioterapia con platinos; esta modificación requerirá de mayor seguimiento para tener resultados publicados.

Según estos datos, las combinaciones con amivantamab conducen a mejoras clínicamente significativas en la SLP y la ORR con respecto a nuestro estándar actual, pero con mayor frecuencia y severidad de toxicidades. Las mejoras en la SLP a nivel de metástasis de SNC son alentadoras, ya que tenemos opciones de tratamiento limitadas para pacientes con progresión del SNC que recibieron osimertinib, y este beneficio es similar en ambos brazos que recibieron amivantamab independiente del uso de lazertinib.

Mutación del exón 20

Las inserciones en el exón 20 representan hasta el 10 % de todos los CPCNP con mutación de EGFR⁽²⁸⁾. Debido a una conformación alterada en el sitio activo de la quinasa que limita la unión de los TKI; este grupo de pacientes son resistentes al tratamiento con TKI; la opción de tratamiento es quimioterapia basada en platino. El ensayo clínico fase III PAPILLON⁽²⁹⁾ comparó amivantamab más quimioterapia contra quimioterapia sola en pacientes con inserción del exón 20 en primera línea. La media SLP fue de 11.4 meses y 6.7 meses, respectivamente; HR, 0,40 (IC del 95 %, 0.30 a 0.53; $p < 0,001$). La ORR fue del 73 % para la combinación y el 47 %, para la quimioterapia sola. En el análisis interino de supervivencia global (33 % de madurez), no se ha alcanzado la mediana para el grupo de la quimioterapia-amivantamab en comparación con 24.4 meses para la quimioterapia, HR 0.67, no significativo al momento. Los eventos adversos predominantes asociados con la quimioterapia más amivantamab fueron, en su mayoría, efectos hematológicos reversibles y toxicidad relacionada a la inhibición de EGFR (paroniquia y rash); el 7 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con amivantamab, debido a reacciones adversas.

Este estudio brinda, a los pacientes con inserciones del exón 20, la oportunidad de un tratamiento eficaz y seguro que, hasta la fecha, solo se basa en quimioterapia.

Otro reto que enfrentan los pacientes, con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR, es el diagnóstico molecular, debido al diverso panorama mutacional y la limitación de las pruebas moleculares para su detección, por lo que la frecuencia de esta mutación podría estar subestimada⁽³⁰⁾. Finalmente, los mecanismos de resistencia y las estrategias para superarlos, así como el tratamiento de pacientes con metástasis en el SNC, requieren más investigación. Sin embargo, existen nuevos tratamientos proporcionarán una gama más amplia de opciones eficaces para este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

Actualmente, están disponibles diferentes opciones de tratamiento para los pacientes con CPCNP EGFR mutado, lo cual hace que la selección del mismo sea complicada; el reto es elegir la mejor opción para caso.

¿Podemos considerar que la combinación de osimertinib asociado a quimioterapia como la primera línea de tratamiento? A nuestro entender no es para todos los casos; debemos seleccionar a los pacientes de mayor riesgo como aquellos con alta carga de enfermedad, presencia de enfermedad metastásica cerebral o comutaciones de mal pronóstico.

¿El perfil de seguridad de la combinación debe ser considerado para la selección del tratamiento? La mejora, en términos de eficacia, también, está asociado a un incremento de la toxicidad con mayor número de eventos adversos de grados 3 a 5, por lo que el paciente deberá estar en mejor condición clínica para poder tolerarlos.

Se ha cubierto la brecha de vacío terapéutico de los casos con inserción en el exón 20, y se ha observado que la terapia de combinación de amivantamab con quimioterapia es eficaz y con un perfil de seguridad manejable. La resistencia a osimertinib que, inevitablemente, se desarrolla, es un reto por vencer; la combinación de amivantamab con quimioterapia brinda una alternativa eficaz y segura para esta

población de pacientes. Finalmente, la convergencia de múltiples variables para la toma de decisión, en este escenario de nuevas alternativas disponibles, la adecuada y equilibrada coordinación del mejor juicio clínico, la información molecular oportuna, la

interpretación de biomarcadores, la preferencia del paciente, la discusión multidisciplinaria en molecular tumor board, las comorbilidades presentes y el acceso a las moléculas disponibles, harán posible la mejor elección centrada en el paciente.

Contribuciones de autoría: Concepción y diseño, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final: Luis Mas, Melanie Castro-Mallo. Revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final: Rossana Ruiz, Katia Roque.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 21 de Marzo, 2024.

Aprobado: 11 de Abril, 2024.

Correspondencia: Luis Mas.

Dirección: Avenida Angamos 2520.

Teléfono: 993473019

Correo electrónico: lmass@hotmail.com

REFERENCIAS

- Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer*. 2024 Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.35128>
- CancerToday [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/en>
- Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet Lond Engl*. 2021 Aug 7;398(10299):535–54. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34273294/>
- Ruiz R, Galvez-Nino M, Poquioma E, Limache-García A, Amorin E, Olivera M, et al. Lung Cancer in Peru. *J Thorac Oncol*. 2020 Jun 1;15(6):891–8. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(20\)30058-7/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(20)30058-7/fulltext)
- Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009 Aug;28(1):524–31. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2009198>
- Stockhammer P, Grant M, Wurtz A, Foggetti G, Expósito F, Gu J, et al. Co-Occurring Alterations in Multiple Tumor Suppressor Genes Are Associated With Worse Outcomes in Patients With EGFR-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2024 Feb 1;19(2):240–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37806385/>
- Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):640–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786189/>
- Galvez-Nino M, Ruiz R, Roque K, Coanqui O, Valdivieso N, Olivera M, et al. Real-world outcomes of anti-EGFR therapy in advanced non-small cell lung cancer EGFR mutated in Peru. *Thorac Cancer*. 2023;14(1):61–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36369763/>
- Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC | NEJM [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1913662>
- Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer*. 2021 Apr;2(4):377–91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35122001/>
- Lu S, Dong X, Jian H, Chen J, Chen G, Sun Y, et al. AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib Versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022 Sep 20;40(27):3162–71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35580297/>
- Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, Soo RA, Reungwetwattana T, Yang JCH, et al. Lazertinib Versus Gefitinib as First-Line Treatment in Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From LASER301. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2023 Sep 10;41(26):4208–17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37379502/>
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3;361(10):947–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19692680/>
- Moore S, Wheatley-Price P. EGFR Combination Therapy Should Become the New Standard First-Line Treatment in Advanced EGFR-Mutant NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021 Nov 1;16(11):1788–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716002/>
- Puri N, Salgia R. Synergism of EGFR and c-Met pathways, cross-talk and inhibition, in non-small cell lung cancer. *J Carcinog*. 2008;7:9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240370/>
- Cho BC, Simi A, Sabari J, Vijayaraghavan S, Moores S, Spira A. Amivantamab, an Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Mesenchymal-epithelial Transition Factor (MET) Bispecific Antibody, Designed to Enable Multiple Mechanisms of Action and Broad Clinical Applications. *Clin Lung Cancer*. 2023 Mar 1;24(2):89–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36481319/>
- Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JCH, Yanagitani N, Kim SW, et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1935–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37937763/>
- Lu S, Cho BC, Lee JS, Lee SH, Danchaiwitt P, Liu B, et al. LBA10 Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment among Asian patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): MARIPOSA subgroup analysis. *Ann Oncol*. 2023 Nov 1;34:S1661. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(23\)04788-9/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(23)04788-9/fulltext)
- Wu Q, Luo W, Li W. First-Generation EGFR-TKI Plus Chemotherapy Versus EGFR-TKI Alone as First-Line Treatment in Advanced NSCLC With EGFR Activating Mutation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Oncol [Internet]*. 2021 Apr 13 [cited 2024 Mar 11];11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2021.598265/full>
- Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib Versus Gefitinib Plus Pemetrexed and Carboplatin Chemotherapy in EGFR-Mutated Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):124–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411950/>
- Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):115–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31411950/>
- Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):625–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975627/>



23. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019 Oct;121(9):725–37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31564718/>
24. Chee-Seng Tan, Gilligan D, Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2015 Sep 1;16(9):e447–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370354/>
25. Bronte G, Belloni A, Calabrò L, Crinò L. The great need to overcome osimertinib resistance in advanced non-small cell lung cancer: from combination strategies to fourth-generation tyrosine kinase inhibitors. *Front Oncol [Internet]*. 2023 [cited 2024 Mar 12];13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10803613/>
26. Shu CA, Goto K, Ohe Y, Besse B, Lee SH, Wang Y, et al. Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol*. 2022 Jun;40(16_suppl):9006–9006. Disponible en: <https://scholarworks.bwise.kr/skku/handle/2021.sw.skku/101802>
27. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study ☆. *Ann Oncol*. 2024 Jan 1;35(1):77–90. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753423042813>
28. Meador CB, Sequist LV, Piotrowska Z. Targeting EGFR Exon 20 Insertions in Non-Small Cell Lung Cancer: Recent Advances and Clinical Updates. *Cancer Discov*. 2021 Sep;11(9):2145–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301786/>
29. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus Chemotherapy in NSCLC with EGFR Exon 20 Insertions. *N Engl J Med*. 2023 Nov 30;389(22):2039–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37870976/>
30. Low JL, Lim SM, Lee JB, Cho BC, Soo RA. Advances in the management of non-small-cell lung cancer harbouring EGFR exon 20 insertion mutations. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Jan 27;15:17588359221146131. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36756143/>

