



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA EN EL CÁNCER
DE PULMÓN: IMPLICACIONES PARA LA TERAPIA
PERSONALIZADA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JORDY ANTONIO VALERO BAZURTO

DIRECTOR: CRISTIAN CARLOS RAMIREZ

PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA EN EL CÁNCER
DE PULMÓN: IMPLICACIONES PARA LA TERAPIA
PERSONALIZADA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JORDY ANTONIO VALERO BAZURTO

DIRECTOR: CRISTIAN CARLOS RAMIREZ

PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Jordy Antonio Valero Bazurto portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0941104101**. Declaro ser la autora de la obra: **“Estudio de la expresión genética del cáncer de pulmón: implicaciones para la terapia personalizada”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 1 de Agosto del 2025

F: *Jordy Valero B*

Jordy Antonio Valero Bazurto

C.I.0941104101

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Estudio de la expresión genética en el cáncer de pulmón: implicaciones para la terapia personalizada" realizado por **Jordy Antonio Valero Bazurto** con documento de identidad No.0941104101, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 1 de Agosto del 2025



F:

Dr. Cristian Carlos Ramirez Portilla

C.I. 0104151402

DIRECTOR/TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, Xiomara Mabel Bazarro Mora y Antonio José Valero Arreaga, cuyo amor incondicional y apoyo inquebrantable han sido mi mayor inspiración, a mis hermanos Marlen Jesus Valero Bazarro y Harry Joe Bazarro Martínez que han sido fundamentales para alcanzar este logro, gracias por estar siempre ahí, celebrando mis triunfos y animándome en los desafíos siendo parte inseparable en mi vida. A mi querida abuela, Gloria Marlene Mora Peña quien, aunque ya no está físicamente con nosotros, su amor, sabiduría y valores siguen guiando mi camino. Este trabajo está dedicado a ti, por enseñarme la importancia de la perseverancia y el sacrificio, siempre estarás presente en mi corazón y en cada éxito que alcance. A mi familia y amigos, por su aliento constante y comprensión durante este viaje. A mis profesores y mentores, por su sabiduría y guía. Y a todos aquellos que han tocado mi vida de alguna manera, gracias

AGRADECIMIENTO

Por encima de todo, agradezco a Dios por otorgarme la fortaleza, sabiduría y perseverancia necesarias para llevar a cabo esta tesis. Su guía y bendiciones fueron cruciales en cada fase de este trayecto académico. Quiero también expresar mi más sincera gratitud a mi director de tesis, Cristian Ramírez, por su dedicación, orientación, paciencia y apoyo constante a lo largo de todo el proceso de investigación que fueron esenciales para el desarrollo de este trabajo. Agradezco de corazón a mi familia por su amor incondicional y su continuo apoyo. También agradezco a mis amigos de infancia por sus consejos y motivación en todo momento. Finalmente, extendo mi gratitud con todas las personas y compañeros de estudio por su contribución para el éxito de este proyecto.

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de pulmón es una de las principales causas de morbimortalidad, representando cerca del 85% de todos los casos de cáncer de pulmón. Pese a los grandes avances en la detección y el manejo, la tasa de supervivencia sigue siendo baja debido a diagnósticos tardíos y a la resistencia a los tratamientos. Este estudio se centra en las implicaciones genéticas y la eficacia de las terapias dirigidas para mutaciones en los genes como el KRAS, ALK y EGFR.

Revisión bibliográfica: El cáncer de pulmón es una patología que afecta a millones de personas a nivel mundial, siendo una de las principales enfermedades neoplásicas que está estrechamente relacionado con el consumo excesivo de tabaco, principal factor de riesgo. Además, existen enfermedades que tienen relación directa con un mal pronóstico como el VIH, tuberculosis y factores genéticos del paciente. La mutación genética, específicamente mutaciones en los genes ALK y EGFR resultan ser comunes y altamente agresivas porque participan activamente en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular lo que resulta de interés para la realización de terapias dirigidas en pacientes con cáncer de pulmón, por ello se estudia cada uno de los genes involucrados para dar un buen diagnóstico, una terapia específica y eficaz a cada paciente.

Conclusión: Las terapias dirigidas a las mutaciones en los genes ALK, KRAS y EGFR han demostrado ser más eficaces y tener un perfil de seguridad más favorable en comparación con las terapias convencionales. Brigatinib y alectinib se destacan como opciones preferidas para para ALK, mientras que osimertinib y erlotinib son recomendados para pacientes con mutaciones en EGFR.

Palabras Clave: Carcinoma de Pulmón de Células no Pequeñas, Quinasa de Linfoma Anaplásico, Resultado del Tratamiento, Genes erbB-1, Terapia Molecular Dirigida

ABSTRACT

Introduction: Globally, lung cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality, accounting for approximately 85% of all lung cancer cases. Despite significant advances in detection and management, the survival rate remains low due to late diagnoses and resistance to treatments. This study focuses on the genetic implications and the efficacy of targeted therapies for mutations in genes such as KRAS, ALK, and EGFR.

Literature Review: Lung cancer is a condition that affects millions of people worldwide, being one of the main neoplastic diseases closely associated with excessive tobacco consumption, the primary risk factor. Additionally, there are diseases directly related to poor prognosis, such as HIV, tuberculosis, and the patient's genetic factors. Genetic mutations, specifically in the ALK and EGFR genes, are common and highly aggressive because they actively participate in regulating cell growth and survival, making them of interest for targeted therapies in lung cancer patients. Therefore, each of the involved genes is studied to provide an accurate diagnosis and specific, effective therapy for each patient.

Conclusion: Targeted therapies for mutations in the ALK, KRAS, and EGFR genes have proven to be more effective and have a more favorable safety profile compared to conventional therapies. Brigatinib and alectinib are preferred options for ALK mutations, while osimertinib and erlotinib are recommended for patients with EGFR mutations.

Keywords: Non-Small Cell Lung Carcinoma, Anaplastic Lymphoma Kinase, Treatment Outcome, erbB-1 Genes, Targeted Molecular Therapy

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT.....	8
1. INTRODUCCIÓN	10
2. METODOLOGÍA.....	12
2.1. Tipo de estudio.....	12
2.2. Fuentes de información	12
2.1. Criterios de elegibilidad	12
2.2. Proceso de Selección.....	13
3. DESARROLLO DEL TRABAJO.....	15
3.1. Definición.....	15
3.2. Etiología	15
3.3. Epidemiología.....	15
3.4. Clasificación, estadificación y pronóstico	15
3.5. Bases genéticas del cáncer de pulmón.....	17
3.6. Alteraciones Epigenéticas	18
3.7. Campos de Cancerización y Microambiente Tumoral	19
3.8. Diagnóstico	19
4. RESULTADOS	21
4.1. Implicaciones en la terapia dirigida a ALK.....	21
4.2. Implicaciones en la terapia dirigida a KRAS.....	22
4.3. Implicaciones en la terapia dirigida a EGFR.....	23
5. CONCLUSIONES.....	27
7. ANEXOS.....	31
ANEXO 1. RESULTADOS DE PROCESO DE FILTRADO INICIAL.....	31
ANEXO 2. ECUACIONES DE BÚSQUEDA EN PUBMED.....	47

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pulmón (CP) representa ser a nivel mundial una de las causas principales de mortalidad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente se diagnostican cerca de 2 millones de casos nuevos, siendo el carcinoma no microcítico (NSCLC por sus siglas en inglés) el subtipo más común, representando el 85% de todos los casos. Pese a los avances en la detección diagnóstica temprana y al tratamiento, las tasas de supervivencia global siguen siendo bajas en este grupo de pacientes, esto se asocia a la gran resistencia a los tratamientos convencionales (quimioterapia y la radioterapia) (1,2).

El NSCLC está estrechamente asociado con el tabaquismo, aunque también existen factores significativos como los carcinógenos ambientales y ocupacionales, así como predisposiciones genéticas. A nivel molecular, el NSCLC se caracteriza por diversas alteraciones genéticas, entre las cuales las mutaciones en los genes ALK y EGFR son especialmente relevantes porque participan en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular (3,4). Estas mutaciones pueden actuar como oncogenes, impulsando la proliferación descontrolada de células malignas y contribuyendo a la progresión del cáncer. La identificación de estas alteraciones genéticas es crucial para el desarrollo de terapias dirigidas (4,5).

Otros factores de riesgo incluyen la exposición al humo de segunda mano, el radón, el asbesto, y, en ocasiones, infecciones como el VIH y la tuberculosis. Además, factores genéticos y familiares también juegan un papel importante, aumentando el riesgo de cáncer de pulmón. La exposición ocupacional y ambiental a carcinógenos también es una causa significativa de la enfermedad, especialmente en países en desarrollo donde las regulaciones de seguridad pueden ser menos estrictas (2,4).

Tradicionalmente, el tratamiento del NSCLC ha estado dominado por la quimioterapia, que a pesar de ser efectiva en algunos casos, presenta numerosas limitaciones por sus efectos secundarios. En los últimos años, el desarrollo de terapias dirigidas, pues el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKI), ha revolucionado el manejo del NSCLC con mutaciones específicas. Estos tratamientos, incluyendo brigatinib, alectinib, osimertinib y erlotinib, han demostrado una mayor eficacia y un perfil de seguridad más favorable en comparación con la quimioterapia tradicional (4,6).

Sin embargo, a pesar de estos avances, aún existen brechas en el conocimiento, especialmente en cuanto a la comparación de estos tratamientos en diferentes contextos clínicos y poblaciones. Además, la gestión de los efectos adversos asociados a estos tratamientos sigue siendo un desafío importante para optimizar los resultados terapéuticos (3,4).

La presente investigación busca abordar estas brechas proporcionando una comparación detallada de la eficacia y de los tratamientos dirigidos para los genes frecuentes en el cáncer de pulmón.

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de estudio

Estudio descriptivo de enfoque de revisión bibliográfica

2.2. Fuentes de información

Esta revisión utilizó gestores como Web of Science, Scopus y PubMed para recopilar datos. La búsqueda se realizó a partir de los términos Decs/Mesh en ciencias de la salud, se incluyó las siguientes palabras clave: Non-Small Cell Lung Cancer, ALK Mutation, KRAS Mutation, EGFR Mutation, Targeted Therapy. La ecuación se modificó acorde a los filtros de cada gestor bibliográfico y se adaptó según cada uno de los genes incluidos. Cada ecuación se describe a continuación:

Tabla 1. Ecuación de búsqueda para gen ALK

("Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins") AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms") AND ("Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine").

Tabla 2. Ecuación de búsqueda para gen KRAS

("KRAS" OR "Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene" OR "KRAS Mutation" OR "KRAS Gene") AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms") AND ("Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine").

Tabla 3. Ecuación de búsqueda para gen EGFR

("Epidermal Growth Factor Receptor" OR "EGFR" OR "ErbB Receptors" OR "HER1") AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms") AND ("Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine").

2.1. Criterios de elegibilidad

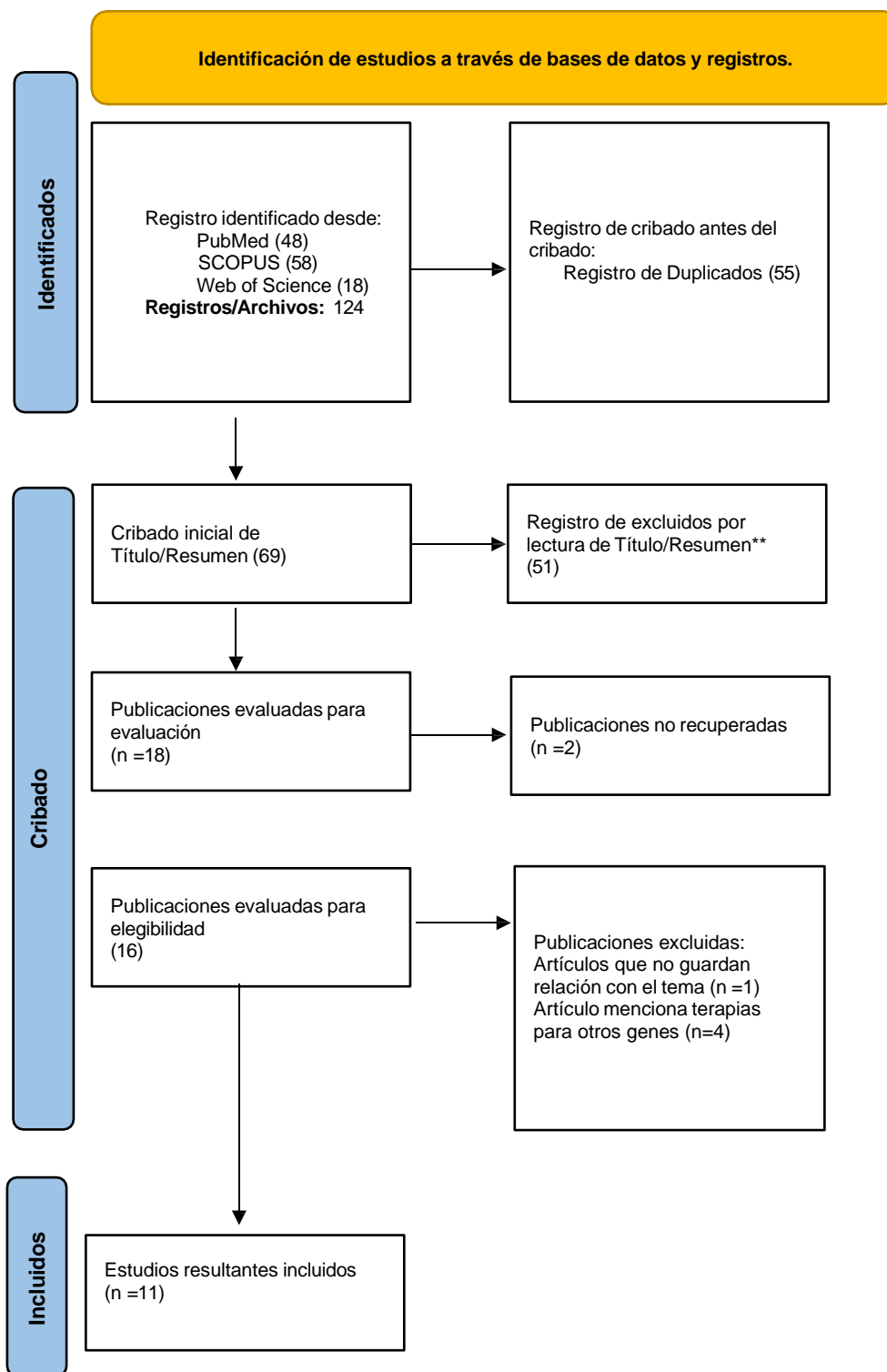
Esta revisión consideró estudios primarios que incluyó: ensayos clínicos de fase I, II y III, estudios observacionales como de cohorte, casos controles y revisiones sistemáticas, todos los estudios secundarios fueron excluidos. Dentro de los criterios de elegibilidad se optó por incluir aquellas investigaciones que reporten pacientes adultos mayores a 18 años con diagnóstico de

cáncer de pulmón no microcítico y macrocítico con confirmación de alteración genética en los genes EGFR, ALK y KRAS, no hubo restricción de género o etnicidad.

Para responder el objetivo de esta investigación, se considerando de manera paralela a todos los estudios que reporten terapias dirigidas específicas, incluyendo: inhibidores de tirosina quinasa (TKI) para EGFR, inhibidores de ALK, y nuevos inhibidores específicos de KRAS, para describir las implicaciones del reto terapéutico, se tomó en cuenta aquellos estudios que evalúen seguridad, eficacia y biomarcadores. Finalmente, el idioma de preferencia fue inglés y español y el rango de tiempo fueron los estudios publicados en los últimos 10 años para asegurar la relevancia y actualidad de los datos.

2.2. Proceso de Selección

Se emplearon ecuaciones de búsqueda según pertinencia del gestor bibliográfico correspondiente. Se utilizó Mendeley Reference Manager para la detección de 55 entradas duplicadas. Posterior a la identificación de duplicadas, se analizó exhaustivamente el título y resumen con la finalidad de hacer un filtrado inicial e identificación de artículos que se incluyeron en el primer cribado. Finalmente, se realizó un cribado tomando en cuenta los criterios preestablecidos, identificando un total de 11 resultados (**Flujograma**).



3. DESARROLLO DEL TRABAJO

3.1. Definición

El cáncer de pulmón es una condición con una alta tasa de morbilidad y representa una de las causas principales por cáncer. A nivel mundial, representa ser la segunda neoplasia que afecta a varones seguido del cáncer de próstata y el tercero en mujeres (7).

3.2. Etiología

La causa principal del cáncer de pulmón se asocia con el tabaquismo, actualmente es uno de los cánceres evitable a nivel mundial. El tabaco, resulta ser un potencial carcinógeno, y, en cuanto menor es la edad de consumo, existe una mayor susceptibilidad en cambios del ADN, a causa de los múltiples cancerígenos del tabaco. Otro de los factores predisponentes compete con los carcinógenos profesionales, que, aunque se infravaloran en el CP, resultan ser una de las causas prevenibles, pues, alrededor del 15% de los casos se atribuyen a la exposición de agentes como el cadmio, cromo, níquel, arsénico, entre otros y la radiación ionizante (8–11).

3.3. Epidemiología

Durante varias décadas, el CP es una de las causas de mortalidad a nivel mundial, cerca de dos millones nuevos de casos nuevos se detectan anualmente. En 2018, se detectaron alrededor de 1,7 millones de muertes, representando cerca del 14% de los estimado y 20% de las muertes para ese año. Cerca del 50% de los incidentes de bajo y medio ingreso se atribuyen a esta causa, inclusive en lugares de altos recursos resulta ser un problema en los sistemas de salud por la incidencia relativa hacia los 5 años, como es el caso de Japón con una tasa del 32,9% (12,13).

3.4. Clasificación, estadificación y pronóstico

El CP se clasifica histológicamente en dos tipos, células pequeñas/microcítico (10-15% de los casos) y células no pequeñas (85 al 90% de los casos), este a su vez se subdivide en tres tipos histológicos: *adenocarcinoma*, *carcinoma de células escamosas o epidermoide* y *carcinoma de células grandes*. De todos estos subtipos, el cáncer de pulmón no microcítico representa el 85% de los casos diagnosticados, sin embargo, se ha descrito un pequeño subgrupo de células tumorales asignado como células madres tumorales (células madre cancerosas), este grupo se distingue por una alta capacidad de autorrenovación y proliferación del microambiente tumoral (7,14).

Según el National Comprehensive Cancer Network, el CP se estadifica basa según el sistema de clasificación TNM, mismo que puede utilizarse en los diferentes tipos histológicos, esta se describe a continuación:

Tabla 1. Clasificación por estadios.

Carcinoma oculto	Tx N0 M0
Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0
Estadio IB	T2a N0 M0
Estadio IIA	T2b N0 M0 T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0
Estadio IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T1a-b N2 M0 T2a-b N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
Estadio IIIB	T4 N2 M0 T1-4 N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N; M1a Cualquier T, cualquier N; M1b

Recuperado de: *National Comprehensive Cancer Network, 2017; Novello S, 2016; Amin MB, 2017.*

***T (Tumor primario):**

- **Tx:** No valorable; presencia de células malignas sin imagen visible.
- **T0:** No hay evidencia de tumor primario.
- **Tis:** Carcinoma in situ.
- **T1:** Tumor ≤ 3 cm, sin invasión proximal del bronquio lobar. T1a: ≤ 2 cm, T1b: >2 cm pero ≤ 3 cm.
- **T2:** Tumor >3 cm pero ≤ 7 cm, o con características como afectación del bronquio principal a ≥ 2 cm de la carina, invasión de la pleura visceral, atelectasia o neumonitis obstructiva. T2a: >3 cm pero ≤ 5 cm, T2b: >5 cm pero ≤ 7 cm.
- **T3:** Tumor >7 cm o invasión de estructuras como la pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, o atelectasia/neumonitis obstructiva de todo el pulmón; múltiples nódulos en el mismo lóbulo.
- **T4:** Tumor de cualquier tamaño que invade mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; o múltiples nódulos en un lóbulo diferente del pulmón ipsilateral.

***N (Afectación ganglionar):**

- **Nx:** No evaluable.
- **N0:** No hay afectación ganglionar.
- **N1:** Ganglios ipsilaterales peribronquiales y/o hiliares y/o intrapulmonares.
- **N2:** Ganglios ipsilaterales mediastínicos y/o subcarinales.
- **N3:** Ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.

***M (Metástasis a distancia):**

- **Mx:** No evaluable.
- **M0:** No hay metástasis a distancia.
- **M1:** Metástasis a distancia. M1a: nódulos en lóbulo contralateral, nódulos pleurales, derrame pleural o pericárdico metastásico; M1b: metástasis a distancia.

3.5. Bases genéticas del cáncer de pulmón

a) Inestabilidad Genómica y Epigenética

La inestabilidad genómica y epigenética en el cáncer de pulmón es un proceso complejo que implica una interacción entre mutaciones genéticas, alteraciones epigenéticas y factores ambientales. Estas se describen a continuación:

Inestabilidad genética (CIN por sus siglas en inglés):

El CIN es un sello distintivo donde se evidencia la presencia de mutaciones a nivel cromosómico que promueven la progresión tumoral, en conjunto con la heterocigosidad (LOH), contribuyendo a la transformación neoplásica, generando un entorno de múltiples mutaciones que facilitan la progresión del cáncer. La CIN se atribuye a mutaciones en genes supresores de tumor como el TP53 que se encarga de la regulación de la apoptosis, por lo que su inactivación da como resultado en una proliferación celular descontrolada que se apoya con la inestabilidad genómica mediada por los oncogenes MYC y KRAS (15–17).

Alteraciones Epigenéticas

La hipermetilación e hipometilación, así como los cambios en el ADN pueden activar o silenciar los oncogenes en el CP. Los mecanismos de reparación celular contribuyen a la inestabilidad genómica, pues los defectos del ADN como la escisión de nucleótidos y la recombinación homóloga conllevan a mutaciones que influyen en la progresión tumoral. Se ha identificado que BRCA1 y BRCA2 están presentes en cáncer de pulmón y otros tipos (17,18).

Inestabilidad genómica

También se ve influenciada por factores externos como el tabaquismo y la exposición a carcinógenos ambientales. El humo del tabaco contiene numerosas sustancias químicas que pueden inducir mutaciones y promover la inestabilidad genómica. Además, la exposición a

carcinógenos como el radón y el asbesto también se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón, en parte debido a su capacidad para inducir daño en el ADN (18–20).

Mutaciones en KRAS

Las mutaciones del gen KRAS son alteraciones más comunes del cáncer de pulmón no microcítico, de manera particular, del tipo adenocarcinoma, este oncogén se encarga de la modificación de la GTPasa, que se involucra en la señalización celular regulando así la proliferación y la supervivencia celular (7). Las mutaciones del KRAS en los codones 12, 13 y 61, activan una señalización incontrolada promoviendo la proliferación tumoral. La prevalencia de estas mutaciones varía significativamente entre poblaciones y se asocia que el 25-30% de los adenocarcinomas tienen mutaciones del KRAS. Estas mutaciones son comunes en pacientes con tabaquismo, pero también se ha encontrado en no fumadores; factores ambientales y genético podrían contribuir a las mutaciones del KRAS (15,17,20).

El KRAS ha marcado un hito importante en el CP, siendo objetivo de múltiples estudios, generalmente mutaciones en KRAS se han asociado con un peor pronóstico en comparación con aquellos sin estas mutaciones, esto se debe a la resistencia a ciertas terapias dirigidas como los inhibidores de la tiroquinasa (TKI por sus siglas en inglés) dirigidos a EGFR (21,22). El desarrollo de terapias dirigidas es un desafío significativo debido a la estructura molecular. Sin embargo, recientemente se han desarrollado inhibidores específicos de KRAS G12C, una mutación, con resultados favorables (15,19).

3.6. Alteraciones Epigenéticas

La identificación de las alteraciones epigenéticas juega un papel fundamental en la carcinogénesis del cáncer de pulmón, influenciando la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. Estos cambios se encargan de la supresión tumoral, promoviendo la progresión del cáncer. La metilación del ADN es una de las alteraciones epigenéticas más estudiadas en el cáncer de pulmón. La hipermetilación de los promotores de genes supresores de tumores, como CDKN2A y MGMT, puede conducir a la inactivación de estos genes, evadiendo la apoptosis y promoviendo la proliferación tumoral. Estos patrones de metilación aberrantes son comunes en el cáncer de pulmón y se consideran biomarcadores potenciales para la detección de la enfermedad (16,17,22).

Las modificaciones de histonas también desempeñan un papel crucial en la regulación epigenética del cáncer de pulmón. Las histonas pueden ser acetiladas, metiladas, fosforiladas y ubiquitinadas, y estas modificaciones afectan la cromatina y a los factores de transcripción.

La remodelación de la cromatina es otro mecanismo epigenético importante en el cáncer de pulmón. Los complejos de remodelación de la cromatina, como SWI/SNF, modulan la estructura de la cromatina y regulan la expresión génica. Las mutaciones en los componentes de estos complejos pueden llevar a la desregulación de genes críticos y promover la oncogénesis (19,20).

3.7. Campos de Cancerización y Microambiente Tumoral

Los campos de cancerización son el resultado de la acumulación de daño genético y epigenético en las células debido a factores ambientales. Estas células premalignas pueden albergar mutaciones en genes supresores de tumores u oncogenes, y aunque no hayan desarrollado todas las características de las células cancerosas, tienen un mayor riesgo de transformación maligna. El análisis de biopsias de tejido pulmonar ha revelado que incluso las áreas no tumorales en pacientes con cáncer de pulmón pueden mostrar alteraciones genéticas similares a las encontradas en el tumor primario (15,19).

El microambiente participa en la progresión del cáncer de pulmón. El microambiente está compuesto por células tumorales, células del estroma, células inmunes, vasos sanguíneos y componentes de la matriz extracelular. La interacción entre las células del CP y el microambiente influye en el grado de invasión tumoral, angiogénesis y la metástasis. La inflamación crónica es otro factor del microambiente tumoral que contribuye a la progresión del cáncer de pulmón. La exposición prolongada a irritantes como el humo del tabaco puede causar inflamación persistente en los pulmones, lo que a su vez puede conducir a la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que promueven la proliferación celular y la angiogénesis (17–19).

3.8. Diagnóstico

El diagnóstico del carcinoma pulmonar, se realiza por medio de un enfoque multidisciplinario, el mismo integra el diagnóstico clínico, por imagen y confirmación histopatológica. No obstante, en las últimas décadas se han reconocido estudios genéticos que permite la identificación de biomarcadores importantes presentes en los adenocarcinomas como *EGFR*,

ALK, ROS1, RET, BRAF, MET, NTKR y KRAS. Los avances en la biología molecular y la biotecnología han permitido desarrollar fármacos a moléculas específicas (7,23,24).

4. RESULTADOS

4.1. Implicaciones en la terapia dirigida a ALK

Tabla 1. Implicaciones en la terapia dirigida a ALK

Autor	Objetivo de Estudio	Diseño de Estudio	Población Objetivo	Intervención Evaluada	Resultados Clave	Comparativa con Otros Tratamientos	Conclusiones/Observaciones
George et al. (2023)	Crizotinib en el tratamiento de ALK positivo	Revisión sistemática	Pacientes con NSCLC positivo para ALK	Crizotinib	La PFS fue mayor en el grupo de crizotinib en comparación a quimioterapia	Crizotinib tiene un perfil de efectos adversos mejor en comparación con la quimioterapia	Crizotinib es eficaz, pero requiere manejo cuidadoso de sus efectos adversos. Los efectos incluyen: disfunción hepática, neutropenia, y prolongación del QT.
Sugawara et al. (2022)	Evaluar la seguridad y eficacia de brigatinib.	Estudio fase 2, abierto, multicéntrico	32 pacientes con NSCLC positivo para ALK sin tratamiento previo con TKI	Brigatinib	PFS a 12 meses del 93%, ORR del 96.9%, OS a 12 meses del 96.9%.	Brigatinib muestra una eficacia y un perfil de seguridad consistentes.	Brigatinib demuestra una eficacia clínicamente significativa
Peters et al. (2017)	Comparar la eficacia de alectinib versus crizotinib	Estudio fase 3 aleatorizado (ALEX)	303 pacientes con NSCLC positivo para ALK no tratado previamente	Alectinib vs. crizotinib	PFS de 34.8 meses vs. 10.9 meses con crizotinib.	Alectinib mostró mejor PFS y menor progresión al SNC en comparación con crizotinib	Alectinib mejora significativamente la PFS y reduce el riesgo de progresión al SNC en comparación con crizotinib
Solomon et al. (2014)	Comparar crizotinib en pacientes con ALK	Estudio fase 3, aleatorizado	347 pacientes con NSCLC avanzado	Crizotinib vs. quimioterapia	PFS de 7.7 meses con crizotinib vs. 3 meses con quimioterapia	Crizotinib mostró una PFS significativamente mejor que la quimioterapia	Crizotinib mejora la PFS en comparación con la quimioterapia estándar

Tabla 1. Implicaciones en la terapia dirigida a ALK

Autor	Objetivo de Estudio	Diseño de Estudio	Población Objetivo	Intervención Evaluada	Resultados Clave	Comparativa con Otros Tratamientos	Conclusiones/Observaciones
<p>*NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas por su traducción en español) *ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase (Cinasa del Linfoma Anaplásico por su traducción en español) *TKI: Tyrosine Kinase Inhibitor (Inhibidor de Tirosina Quinasa) PFS: Progression-Free Survival (Supervivencia Libre de Progresión) ORR: Objective Response Rate (Tasa de Respuesta Objetiva) OS: Overall Survival (Supervivencia Global por su traducción en español) SNC: Sistema Nervioso Central.</p>							

4.2. Implicaciones en la terapia dirigida a KRAS

Tabla 2. Terapias Dirigidas a KRAS en el Cáncer de Pulmón

Autor	Objetivo de estudio	Diseño de estudio	Población objetivo	Intervención evaluada	Resultados clave	Comparativa con otros tratamientos	Conclusiones/Observaciones
Stratmann et al. (27)(2023)	Evaluar la hepatotoxicidad asociada al uso secuencial de sotorasib y anti-PD-(L)1	Estudio multicéntrico, retrospectivo	102 pacientes con NSCLC mutante KRAS G12C en 16 centros médicos	Sotorasib después de anti-PD-(L)1	Mayor prevalencia de hepatotoxicidad severa en el grupo secuencial (50% vs. 13%).	Comparado con uso no secuencial de sotorasib	El uso secuencial de sotorasib y anti-PD-(L)1 aumenta el riesgo de hepatotoxicidad severa y otros efectos adversos severos.
Janne et al. (2022)	Evaluar la eficacia y seguridad de adagrasib	Ensayo clínico fase I/II	Pacientes con NSCLC avanzado mutante KRAS G12C	Adagrasib	Tasa de respuesta objetiva del 42.9%, mediana de PFS de 6.5 meses.	Sotorasib, tiene respuestas ligeramente superiores	Adagrasib representa una opción viable y eficaz para pacientes con NSCLC mutante KRAS G12C.
Stratmann et al. (27)(2021)	Evaluar la eficacia de sotorasib en	Estudio cohorte	Pacientes con NSCLC avanzado mutante KRAS G12C en Alemania	Sotorasib	Tasa de respuesta objetiva del 38.7%, mediana de OS de 9.8 meses,	Comparado con los ensayos CodeBreaK, resultados del mundo real	Sotorasib muestra eficacia prometedora en una población del mundo real, aunque el beneficio puede verse reducido en presencia de ciertas mutaciones.

Tabla 2. Terapias Dirigidas a KRAS en el Cáncer de Pulmón

Autor	Objetivo de estudio	Diseño de estudio	Población objetivo	Intervención evaluada	Resultados clave	Comparativa con otros tratamientos	Conclusiones/Observaciones
Gerber et al. (28) (2020)	Evaluar la actividad clínica de defactinib en NSCLC mutante KRAS previamente tratado	Ensayo clínico fase II	Pacientes con NSCLC mutante KRAS previamente tratados	Defactinib	Tasa de control de la enfermedad del 50%, mediana de PFS de 45 días.	ligeramente inferiores Comparado con sorafenib y otros inhibidores de MEK, resultados similares	Defactinib presenta una opción viable y segura, aunque con actividad limitada en NSCLC mutante KRAS.

*NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas por su traducción en español).

4.3. Implicaciones en la terapia dirigida a EGFR

Tabla 3. Terapias Dirigidas a EGFR en el Cáncer de Pulmón

Autor	Objetivo de Estudio	Diseño de Estudio	Población Objetivo	Intervención Evaluada	Resultados Clave	Conclusiones/Observaciones
Tsutani et al. (29) (2023)	Evaluar la eficacia y seguridad de osimertinib adyuvante	Ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado con placebo	Pacientes adultos con NSCLC resecao, estadio IA2-IA3, mutación EGFR	Osimertinib vs. Placebo	Estudio en curso; se esperan resultados preliminares en 2027.	Osimertinib podría proporcionar beneficios clínicos significativos en pacientes con NSCLC resecao con mutaciones en EGFR, especialmente en la prevención de recurrencias en SNC.

Tabla 3. Terapias Dirigidas a EGFR en el Cáncer de Pulmón

Autor	Objetivo de Estudio	Diseño de Estudio	Población Objetivo	Intervención Evaluada	Resultados Clave	Conclusiones/Observaciones
Zhong et al.(30) (2023)	Comparar erlotinib vs. gemcitabina más cisplatino	Ensayo clínico fase II, aleatorizado, multicéntrico	72 pacientes con NSCLC resecable, estadio IIIA-N2, mutaciones EGFR	Erlotinib vs. Gemcitabina + Cisplatino	Erlotinib mostró una mediana de PFS de 21.5 meses vs. 11.4 meses con gemcitabina + cisplatino; OS no significativamente diferente entre grupos.	Erlotinib demuestra ser una opción viable y segura en el tratamiento neoadyuvante, mejorando significativamente la PFS en comparación con la quimioterapia estándar
Wu et al. (31) (2020)	Evaluar la eficacia de osimertinib	Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	682 pacientes con NSCLC resecado en estadio IB-IIIa con mutación EGFR	Osimertinib vs. Placebo	Osimertinib mostró una mejora significativa en DFS (HR=0.20; p<0.001) y redujo la incidencia de metástasis en SNC en comparación con placebo	Osimertinib demuestra eficacia clínica significativa en la mejora de DFS y la reducción de metástasis en SNC, sugiriendo su uso preferido en el tratamiento adyuvante

*NSCLC: Non-Small Cell Lung Cancer (Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas por su traducción en español)

Implicaciones del manejo con alteración en el gen ALK

El brigatinib en pacientes japoneses con NSCLC positivo para ALK sin tratamiento previo con TKI, tiene una PFS a 12 meses del 93% y una ORR del 96.9%, lo que posiciona a brigatinib como una opción de primera línea eficaz y bien tolerada en diversas poblaciones mientras que el alectinib tiene una PFS significativamente mayor (34.8 meses vs. 10.9 meses) y una menor incidencia de progresión al sistema nervioso central (SNC), sugiriendo que alectinib debería ser preferido como tratamiento de primera línea por su excelencia en la mejoría de la eficacia y seguridad. En conjunto, ambos estudios subrayan la efectividad de las terapias dirigidas en el manejo del NSCLC positivo para ALK, pero también resaltan la necesidad de considerar los perfiles de seguridad y las características específicas de cada paciente al seleccionar el tratamiento más adecuado, pues la gestión de efectos adversos destaca que el uso de estos fármacos se asocia a toxicidad significativa que puede discontinuar al tratamiento, los efectos incluyen disfunción hepática, neutropenia y prolongación del intervalo QT y otros efectos considerable (32–35).

El análisis de los estudios sobre terapias dirigidas a las alteraciones de los genes ALK y EGFR en CP no microcítico, destaca avances significativos en términos de eficacia y seguridad, con algunas diferencias notables entre los tratamientos evaluados. Por un lado, los estudios sobre brigatinib y alectinib en NSCLC positivo para ALK muestran mejoría en la supervivencia libre de progresión con una reducción de la progresión al sistema nervioso central en comparación con crizotinib y la quimioterapia. Sugawara et al. (34), demostraron que brigatinib es altamente eficaz y bien tolerado en pacientes japoneses, mientras que Peters et al. (36), encontraron que alectinib proporciona una PFS significativamente mayor y menor progresión al SNC comparado con crizotinib. Ambos estudios sugieren que brigatinib y alectinib son opciones preferidas como terapias de primera línea en NSCLC positivo para ALK (26,35).

En cuanto a las terapias dirigidas a las mutaciones del gen EGFR, los estudios revisados también demuestran la superioridad de los TKI, como osimertinib y erlotinib sobre la quimioterapia estándar. Wu et al. y Tsutani et al (29,31), destacaron la eficacia de osimertinib en el tratamiento adyuvante, mostrando mejoras significativas en la DFS y reducción de metástasis en el SNC en pacientes con NSCLC resecaado con mutaciones en EGFR. Además, se encontró que erlotinib como tratamiento neoadyuvante mejora significativamente la PFS en comparación al tratamiento estándar en pacientes en estadio IIIA-N2, con una menor incidencia de eventos adversos graves. Estos hallazgos subrayan la preferencia de osimertinib y erlotinib como

tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes, respectivamente, en pacientes con mutaciones en EGFR (37,38).

5. CONCLUSIONES

Los resultados indican que la identificación precisa de estas mutaciones permite el uso de terapias dirigidas, como los inhibidores de tirosina quinasa, que superan significativamente a la quimioterapia estándar. Se describe al brigatinib y alectinib, para alteraciones en el gen ALK, así como osimertinib y erlotinib, para mutaciones en EGFR, ofrecen mejoras notables en la supervivencia libre de progresión y reducen la progresión hacia el sistema nervioso central.

Además, este estudio resalta que las terapias dirigidas no solo prolongan la vida de los pacientes, sino que también mejoran significativamente su calidad de vida al reducir la incidencia de efectos adversos graves. Demostrando que, osimertinib y erlotinib suelen ser altamente efectivos en contextos adyuvantes y neoadyuvantes para pacientes con mutaciones en EGFR, mejorando la supervivencia libre de enfermedad.

Finalmente, pese a los resultados prometedores, se debe realizar una gestión adecuada de los efectos adversos asociados para optimizar los resultados terapéuticos. Este estudio insta a la realización de estudios mejor diseñados y ensayos clínicos que permitan mejorar las estrategias terapéuticas, asegurando así su aplicabilidad en diferentes contextos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Hoffman RM, Atallah RP, Struble RD, Badgett RG. Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: a Meta-Analysis. Vol. 35, *Journal of General Internal Medicine*. Springer; 2020. p. 3015–25.
2. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. Vol. 25, *Wspolczesna Onkologia*. Termedia Publishing House Ltd.; 2021. p. 45–52.
3. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2021 Jul 1;32(7):839–53.
4. Saab S, Zalzale H, Rahal Z, Khalifeh Y, Sinjab A, Kadara H. Insights Into Lung Cancer Immune-Based Biology, Prevention, and Treatment. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
5. Lahiri A, Maji A, Potdar PD, Singh N, Parikh P, Bisht B, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. Vol. 22, *Molecular Cancer*. BioMed Central Ltd; 2023.
6. Toumazis I, Bastani M, Han SS, Plevritis SK. Risk-Based lung cancer screening: A systematic review. Vol. 147, *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 154–86.
7. A. Boyer PT, C. Fournier, L. Greiller, F. Barlesi, Mascaux C. Cáncer de pulmón primario [Internet]. Vol. Volumen 23. 2019 [cited 2024 May 31]. 19 p. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/emc/51-s2.0-S1636541019427323>
8. Valencia Rico CL, Alzate Beltrán MC, Vargas Rosas CE, Álvarez Ramírez LC, Montes Rivera AK, Arbeláez Gallego JC, et al. Cáncer de pulmón, tendencias desde la perspectiva del cuidado. *Revista Uruguaya de Enfermería (En línea)* [Internet]. 2022 Jul 2 [cited 2024 May 31];17(2):2022–39. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-03712022000101504&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Davia Cantos MJ, Tarraga Marcos L, Tarraga Marcos A, Tarraga López PJ. Patología orgánica asociada al tabaquismo. J negat no posit results [Internet]. 2022 [cited 2024 May 31];385–408. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2022000400008&lng=es&nrm=iso
10. MARTÍNEZ VALENCIANO JUAN MANUEL. ERFIL GENÓMICO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS DEL CENTRO UNIVERSITARIO CONTRA EL CÁNCER. 2022.
11. Zinser-Sierra JW, Méd O. Tabaquismo y cáncer de pulmón. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2024 May 31];61(3):303–7. Available from: <https://doi.org/10.21149/10088>
12. Álvarez Matos D, Nazario Dolz AM, Romero García LI, Castillo Toledo L, Rodríguez Fernández Z, Miyares Peña MV, et al. Caracterización de los pacientes operados de cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista Cubana de Cirugía* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 31];59(2). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932020000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Rekhtman N, Brandt SM, Sigel CS, Friedlander MA, Riely GJ, Travis WD, et al. Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: High accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011;6(3):451–8.
14. Vista de La modulación de la expresión de ácido hialurónico reduce la resistencia a la quimioterapia de células iniciadoras de tumor en cáncer de pulmón experimental [Internet]. [cited 2024 May 31]. Available from: <https://oncologiaclinica.aoc.org.ar/index.php/oncologiaclinica/article/view/81/75>
15. Uras IZ, Moll HP, Casanova E. Targeting KRAS Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 4325

- [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2024 May 28];21(12):4325. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/12/4325/htm>
16. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okółów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 4705 [Internet]. 2021 Sep 20 [cited 2024 May 28];13(18):4705. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/18/4705/htm>
 17. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2021 Jan 11 [cited 2024 May 28];13(1). Available from: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.202013122>
 18. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 8661 [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2024 May 28];22(16):8661. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/16/8661/htm>
 19. Tajuddin WNBWM, Lajis NH, Abas F, Othman I, Naidu R. Mechanistic Understanding of Curcumin's Therapeutic Effects in Lung Cancer. *Nutrients* 2019, Vol 11, Page 2989 [Internet]. 2019 Dec 6 [cited 2024 May 28];11(12):2989. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/12/2989/htm>
 20. Wolf AMD, Oeffinger KC, Shih TYC, Walter LC, Church TR, Fontham ETH, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 May 28];74(1):50–81. Available from: https://digitalscholar.lsuhscc.edu/soph_facpubs/359
 21. Li J, Shen C, Wang X, Lai Y, Zhou K, Li P, et al. Prognostic value of TGF- β in lung cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Jul 15 [cited 2024 May 28];19(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12885-019-5917-5>
 22. Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, Bonomo L, Bostantzoglou C, Burghuber O, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 28];30(6):3277–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-020-06727-7>
 23. Quiroz TS, Heras F Las. Medicina de precisión: rol de la anatomía patológica en diagnóstico y tratamiento personalizado. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 31];33(1):36–43. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-medicina-precision-rol-anatomia-patologica-S0716864022000074>
 24. Melús-Palazón E, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C. Cribado del cáncer de pulmón. *FMC*. 2022 Nov 1;29(9):508–12.
 25. George S, Shahi SR, Ali Z, Abaza A, Jamil A, Gutlapalli SD, et al. Adverse Side Effects of Crizotinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2023 Sep 19 [cited 2024 May 31];15(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37868485/>
 26. Sugawara S, Kondo M, Yokoyama T, Kumagai T, Nishio M, Goto K, et al. Brigatinib in Japanese patients with tyrosine kinase inhibitor-naïve ALK-positive non-small cell lung cancer: first results from the phase 2 J-ALTA study. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 31];27(12):1828–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036294/>
 27. Stratmann JA, Althoff FC, Doebel P, Rauh J, Trummer A, Hünerlitürkoglu AN, et al. Sotorasib in KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer: A multicenter real-world experience from the compassionate use program in Germany. *Eur J Cancer* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 May 31];201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38377774/>
 28. Gerber DE, Camidge DR, Morgensztern D, Cetnar J, Kelly RJ, Ramalingam SS, et al. Phase 2 study of the focal adhesion kinase inhibitor defactinib (VS-6063) in previously treated

- advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 May 31];139:60–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739184/>
29. Tsutani Y, Goldman JW, Dacic S, Yatabe Y, Majem M, Huang X, et al. Adjuvant Osimertinib vs. Placebo in Completely Resected Stage IA2-IA3 EGFR-Mutated NSCLC: ADAURA2. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 May 31];24(4):376–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872181/>
 30. Zhong H, Zhang X, Tian P, Chu T, Guo Q, Yu X, et al. Tislelizumab plus chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2023 Aug 18 [cited 2024 May 31];11(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37597849/>
 31. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-III A Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 31];41(10):1830–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36720083/>
 32. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han JY, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor–Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-1L Trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Dec 1;16(12):2091–108.
 33. George S, Shahi SR, Ali Z, Abaza A, Jamil A, Gutlapalli SD, et al. Adverse Side Effects of Crizotinib in the Treatment of Anaplastic Lymphoma Kinase-Mutated Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Sep 19;
 34. Sugawara S, Kondo M, Yokoyama T, Kumagai T, Nishio M, Goto K, et al. Brigatinib in Japanese patients with tyrosine kinase inhibitor-naive ALK-positive non-small cell lung cancer: first results from the phase 2 J-ALTA study. *Int J Clin Oncol*. 2022 Dec 1;27(12):1828–38.
 35. Park S, Kim TM, Han JY, Lee GW, Shim BY, Lee YG, et al. Phase III, Randomized Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Patients With EGFR- or ALK-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (ATLAS, KCSG-LU19-04). *J Clin Oncol* [Internet]. 2024 Apr 10 [cited 2024 May 31];42(11):1241–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37861993/>
 36. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer . *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2024 May 31];377(9):829–38. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795>
 37. Zhong WZ, Yan HH, Chen KN, Chen C, Gu CD, Wang J, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer: final overall survival analysis of the EMERGING-CTONG 1103 randomised phase II trial. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 31];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36823150/>
 38. Lv C, Wang R, Li S, Yan S, Wang Y, Chen J, et al. Randomized phase II adjuvant trial to compare two treatment durations of icotinib (2 years versus 1 year) for stage II-III A EGFR-positive lung adenocarcinoma patients (ICOMPARE study). *ESMO Open* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 May 31];8(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37348348/>

7. ANEXOS

ANEXO 1. RESULTADOS DE PROCESO DE FILTRADO INICIAL

Numeración	Año de publicación	Autor	Título de estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivos de exclusión
1	2023	Khin Zay Yar Myint , et. al.	Identification of circulating tumour DNA (ctDNA) from the liquid biopsy results: Findings from an observational cohort study	Cancer Treat Res Commun.	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
2	2022	Wade T Iams , et. al.	A Multicenter Retrospective Chart Review of Clinical Outcomes Among Patients With KRAS G12C Mutant Non-Small Cell Lung Cancer	Clin Lung Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
3	2022	Filippo de Braud , et. al.	Initial Evidence for the Efficacy of Naporafenib in Combination With Trametinib in NRAS-Mutant Melanoma: Results From the Expansion Arm of a	J Clin Oncol	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

			Phase Ib, Open-Label Study					
4	2023	Cheng Chen , et. al.	Clinical validity and utility of circulating tumor DNA (ctDNA) testing in advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC): a systematic literature review and meta-analysis	medRxiv	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
5	2023	Takehiro Uemura , et. al.	Liquid biopsy detects genomic drivers in NSCLC without EGFR mutations by single-plex testing: WJOG13620L	Cancer Med	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
7	2024	Jayesh Desai , et. al.	Divarasib plus cetuximab in KRAS G12C-positive colorectal cancer: a phase 1b trial	Nature Medicine	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
8	2024	Han Wu , et. al.	A large-scale, multicenter characterization of BRAF G469V/A-mutant non-small cell lung cancer	Molecular Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

9	2021	Zyanya Lucia Zatarain-Barrón , et. al.	Cell-Free Circulating Tumor DNA Improves Standard Genotyping of Non-Small-Cell Lung Cancer and Increases Detection of Targetable Alterations in a Selected Hispanic Cohort	Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
10	2021	J Liu , et. al.	Investigation on potential biomarkers of hyperprogressive disease (HPD) triggered by immune checkpoint inhibitors (ICIs)	Clinical and Translational Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
11	2021	Ramon Palmero , et. al.	Biomarker Discovery and Outcomes for Comprehensive Cell-Free Circulating Tumor DNA Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer	JCO Precision Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
12	2021	Raees Tonse , et. al.	Systematic review and meta-analysis of lung cancer brain metastasis and primary tumor receptor expression discordance	Discover Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

13	2022	Yoon Ji Choi , et. al.	Comparison of the Data of a Next-Generation Sequencing Panel from K-MASTER Project with That of Orthogonal Methods for Detecting Targetable Genetic Alterations	Cancer Research and Treatment	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
14	2022	Toshiaki Takahashi , et. al.	Predictive value of EGFR mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with platinum doublet postoperative chemotherapy	Cancer Science	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
15	2022	Thierry Landre , et. al.	Anti-PD-(L)1 for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancers: a meta-analysis of randomized-controlled trials	Cancer Immunology, Immunotherapy	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
16	2022	Wei-Wei Wang , et. al.	The efficacy and safety of selumetinib as secondary therapy for late-stage and metastatic non-small cell lung cancer: results from a	Annals of Translational Medicine	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

			systematic review and meta-analysis					
17	2022	Maria Palmieri , et. al.	Diagnostic accuracy of circulating free DNA testing for the detection of KRAS mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis	Frontiers in Genetics	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
18	2020	Matthias Van Haele , et. al.	Rapid clinical mutational testing of <i>KRAS</i>, <i>BRAF</i> and <i>EGFR</i>: a prospective comparative analysis of the Idylla technique with high-throughput next-generation sequencing	Journal of Clinical Pathology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
19	2020	Cuicui Zhang , et. al.	Significance of genetic sequencing in patients with lung adenocarcinoma with transformation to small cell lung cancer: a case report and systematic review	Translational Lung Cancer Research	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
20	2020	Hidetoshi Hayashi , et. al.	Site-Specific and Targeted Therapy Based on Molecular Profiling by Next-Generation	JAMA Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o

			Sequencing for Cancer of Unknown Primary Site: A Nonrandomized Phase 2 Clinical Trial					aplicable al tema
21	2021	Thomas E Stinchcombe , et. al.	Preliminary Clinical and Molecular Analysis Results From a Single-Arm Phase 2 Trial of Brigatinib in Patients With Disease Progression After Next-Generation ALK Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced ALK+ NSCLC	Journal of Thoracic Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
22	2021	Stephanie G C Kroeze , et. al.	Metastasis directed stereotactic radiotherapy in NSCLC patients progressing under targeted- or immunotherapy: efficacy and safety reporting from the 'TOaSTT' databa	Radiation Oncology Journal	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
23	2021	Nicolas Piton , et. al.	An improved assay for detection of theranostic gene translocations and MET exon 14 skipping in thoracic oncology	Laboratory Investigation	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o

								aplicable al tema
24	2021	Zhe Zhang , et. al.	Consistency of recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer: a systematic review	Translational Lung Cancer Research	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
25	2021	Gonzalo Sepúlveda-Hermosilla , et. al.	Concordance Analysis of ALK Gene Fusion Detection Methods in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer from Chile, Brazil, and Peru	Journal of Molecular Diagnostics	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
26	201	Raymond Henderson , et. al.	Cost-effectiveness of precision diagnostic testing for precision medicine approaches against non-small-cell lung cancer: A systematic review	Molecular Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
27	2021	Yen-Ting Lin , et. al.	Resistance profiles of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: a multicenter study using targeted next-generation sequencing	European Journal of Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

28	2021	Moupali Ghosh , et. al.	Molecular profiling and utility of cell-free DNA in nonsmall carcinoma of the lung: Study in a tertiary care hospital	Journal of Cancer Research and Therapeutics	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
29	2021	Anne-Sophie Boudy , et. al.	Use of tyrosine kinase inhibitors during pregnancy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung carcinoma	Lung Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
30	2021	Shervin Taslimi et. al.	Comparative Efficacy of Systemic Agents for Brain Metastases From Non-Small-Cell Lung Cancer With an EGFR Mutation/ALK Rearrangement: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Frontiers in Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
31	2022	Ray D Page , et. al. .	Clinical Outcomes for Plasma-Based Comprehensive Genomic Profiling Versus Standard-of-Care Tissue Testing in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	Clinical Lung Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

32	2022	Zihua Zou , et. al.	Clinical outcome, long-term survival and tolerability of sequential therapy of first-line crizotinib followed by alectinib in advanced ALK+NSCLC: A multicenter retrospective analysis in China	Thoracic Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
33	2022	Yosuke Matsuura , et. al.	Prognostic impact and distinctive characteristics of surgically resected anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung adenocarcinoma	Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
34	2023	J J Lin , et. al.	Safety and activity of alectinib plus bevacizumab in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase I/II study	ESMO Open	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
35	2022	Takashi Seto , et. al.	Phase II study of atezolizumab with bevacizumab for non-squamous non-small cell lung cancer with high PD-L1 expression (@Be Study)	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

36	2022	Laurent Greillier , et. al.	Targeted Therapy for Older Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Guidelines from the French Society of Geriatric Oncology (SoFOG) and the French-Language Society of Pulmonology (SPLF)/French-Language Oncology Group (GOLF)	Cancers (Basel)	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
37	2022	Mor Moskovitz . Et.al	ALK Inhibitors or Chemotherapy for Third Line in ALK-positive NSCLC? Real-world Data	Oncologist	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
38	2022	Ya Chen , et. al.	Local consolidative therapy for synchronous oligometastatic non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab: A retrospective observational study	Thoracic Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
39	2022	Sulim Kang et. al.	A Systematic Review of Companion	Diagnostics (Basel)	Q1		X	Información irrelevante:

			Diagnostic Tests by Immunohistochemistry for the Screening of Alectinib-Treated Patients in ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer					sin información útil o aplicable al tema
40	2022	Yongluo Jiang , et. al.	A CT-based radiomics model to predict subsequent brain metastasis in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer undergoing crizotinib treatment	Thoracic Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
41	2022	Mutlu Hizal , et. al.	Real-world data on efficacy and safety of first-line alectinib treatment in advanced-stage, ALK-positive non-small-cell lung cancer patients: a Turkish Oncology Group study	Future Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
42	2022	Thomas Depoilly , et. al.	Multicenter Evaluation of the Idylla GeneFusion in Non-Small-Cell Lung Cancer	Journal of Molecular Diagnostics	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

43	2022	Fabrice Barlesi , et. al.	Comprehensive Genome Profiling in Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The Precision Medicine Phase II Randomized SAFIR02-Lung/IFCT 1301 Trial	Clinical Cancer Research	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
44	2022	Min Wu , et. al.	RT-based combination therapy for brain metastasis from NSCLC with non-EGFR mutation/ALK gene rearrangement: A network meta-analysis	Frontiers in Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
45	2022	Tami J Bang , et. al.	The Effect of Intrathoracic Lesion Location on Initial Tyrosine Kinase Inhibitor Response in Advanced Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer: A Comparison Between RECIST 1.1 and a Novel Method of Response Assessment (MAX)	Clinical Lung Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
46	2023	Stephanie G C Kroeze , et. al.	Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in	Lancet Oncolgy	Q1		X	Información irrelevante: sin

			combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC-ESTRO OligoCare consortium					información útil o aplicable al tema
47	2023	Giuseppe Lo Russo , et. al.	PEOPLE (NTC03447678), a phase II trial to test pembrolizumab as first-line treatment in patients with advanced NSCLC with PD-L1 <50%: a multiomics analysis	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
48	2023	Daniele Marinelli , et. al.	Surgical and survival outcomes with perioperative or neoadjuvant immune-checkpoint inhibitors combined with platinum-based chemotherapy in resectable NSCLC: A systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials	Critical Reviews in Oncology/Hematology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
49	2023	T Fulton-Ward , et. al.	The impact of genomic context on outcomes of	Annals of Oncology	Q1		X	Información irrelevante:

			solid cancer patients treated with genotype-matched targeted therapies: a comprehensive review					sin información útil o aplicable al tema
50	2024	A Prelaj , et. al.	Artificial intelligence for predictive biomarker discovery in immuno-oncology: a systematic review	Annals of Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
51	2019	Hongge Liang , et. al.	Real-world data on EGFR/ALK gene status and first-line targeted therapy rate in newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients in Northern China: A prospective observational study	Thoracic Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
52	2019	Sergio Villatoro , et. al.	Prospective detection of mutations in cerebrospinal fluid, pleural effusion, and ascites of advanced cancer patients to guide treatment decisions	Molecular Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

53	2022	D Moro-Sibilot , et. al	Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial	Annals of Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
54	2023	Theresa A Boyle , et. al.	A community-based lung cancer rapid tissue donation protocol provides high-quality drug-resistant specimens for proteogenomic analyses	Molecular Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
55	2020	Rudolf M Huber , et. al.	Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial	Journal of Thoracic Oncology	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
56	2020	Umberto Malapelle , et.al..	Targeting emerging molecular alterations in the treatment of non-small cell lung cancer: current challenges and the way forward	Expert Opin Investig Drugs	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
57	2020	Kang Qin et. al.	Prognostic value of TP53 concurrent mutations for EGFR-	BMC Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin

			TKIs and ALK-TKIs based targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis					información útil o aplicable al tema
58	2020	Hung-Jen Chen , et. al.	Early serum tumor marker levels after fourteen days of tyrosine kinase inhibitor targeted therapy predicts outcomes in patients with advanced lung adenocarcinoma	PLoS One	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema
59	2022	Tingyou Zhan , et. al.	Applicability of the adjusted graded prognostic assessment for lung cancer with brain metastases using molecular markers (Lung-molGPA) in a Chinese cohort: A retrospective study of multiple institutions	Molecular Cancer	Q1		X	Información irrelevante: sin información útil o aplicable al tema

ANEXO 2. ECUACIONES DE BÚSQUEDA EN PUBMED

ANEXO 1. ECUACIONES DE BÚSQUEDA ACORDE A GESTORES EMPLEADOS		
BASES DE DATOS	PUBMED	
PALABRAS CLAVE	MeSH: MeSH: • Sección 1: <ul style="list-style-type: none"> • "Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins" • Sección 2: <ul style="list-style-type: none"> • "Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms" • Sección 3: <ul style="list-style-type: none"> • "Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine" 	
OPERADORES BOOLANEOS	AND / OR	
SELECCION DE LOS ESTUDIOS	FILTROS: INCLUSION: textos completos gratis, fecha de publicación últimos 5 años, especies humanos, artículos primarios;	ALGORITMOS DE BUSQUEDA: ("Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins") AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms") AND ("Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine").

ANEXO 3. ECUACIONES DE BÚSQUEDA EN WEB OF SCIENCE

ANEXO 1. ECUACIONES DE BÚSQUEDA ACORDE A GESTORES EMPLEADOS	
BASES DE DATOS	Web of Science
PALABRAS CLAVE	MeSH: • Sección 1: <ul style="list-style-type: none"> • "Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins" • "Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms" • Sección 2:

	<ul style="list-style-type: none"> • "Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins" • "Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms" • Sección 3: <ul style="list-style-type: none"> • "Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine" 	
OPERADORES BOOLENEOS	AND / OR	
SELECCION DE LOS ESTUDIOS	FILTROS: INCLUSION: textos completos gratis, fecha de publicación últimos 5 años, especies humanos, artículos primarios;	ALGORITMOS DE BUSQUEDA: TS=("Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins" AND "Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms" AND "Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine")

ANEXO 4. ECUACIONES DE BUSQUEDA EN SCOPUS

ANEXO 1. ECUACIONES DE BÚSQUEDA ACORDE A GESTORES EMPLEADOS		
BASES DE DATOS	SCOPUS	
PALABRAS CLAVE		
OPERADORES BOOLENEOS	AND / OR	FILTROS: INCLUSION: textos completos gratis, fecha de publicación últimos 5 años, especies humanos, artículos primarios;
SELECCION DE LOS ESTUDIOS	FILTROS: INCLUSION: textos completos gratis, fecha de publicación últimos 5 años, especies humanos, artículos primarios;	ALGORITMOS DE BUSQUEDA: TITLE- ABS-KEY (("Anaplastic Lymphoma Kinase" OR "ALK" OR "ALK Gene" OR "ALK Fusion Proteins") AND ("Lung Cancer" OR "Lung Neoplasms" OR "Pulmonary Carcinoma" OR "Pulmonary Neoplasms") AND ("Personalized Therapy" OR "Targeted Therapy" OR "Precision Medicine"))

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jordy Antonio Valero Bazarro portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0941104101**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Estudio de la expresión genética en el cáncer de pulmón: implicaciones para la terapia personalizada**”, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 1 de Agosto de 2025

F: *Jordy Valero B*

Jordy Antonio Valero Bazarro

C.I. 0941104101