

Díaz, Juan Francisco
Maroglio Cardillo, María Emilia

**Inhibidores de tirosina
quisana como terapia
dirigida en pacientes con
cáncer: impacto clínico y
estrategias ante la
resistencia tumoral**

**Tesis para la obtención del título de
grado de Farmacéutico/a**

Directora: Salazar Zaffaroni, María
Fernanda

Documento disponible para su consulta y descarga en Biblioteca Digital - Producción Académica, repositorio institucional de la Universidad Católica de Córdoba, gestionado por el Sistema de Bibliotecas de la UCC.



[Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.](#)

Universidad Católica de Córdoba
Facultad de Ciencias de la Salud



**INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA COMO
TERAPIA DIRIGIDA EN PACIENTES CON CÁNCER:
IMPACTO CLÍNICO Y ESTRATEGIAS ANTE LA
RESISTENCIA TUMORAL.**

Autores: Díaz, Juan Francisco & Maroglio Cardillo, María Emilia

Directora: Dra. Salazar Zaffaroni, María Fernanda

Comisión de trabajo final: Dra. Cecilia Carpinella, Dr. Mariano Zaragoza, Dr. Juan Carlos Nicolás

CONTENIDO

1. Introducción	1
1.2 Objetivo general	2
1.3 Objetivos específicos	2
2. CONTENIDO TEMÁTICO	2
2.1 Receptores de Tirosina Quinasa	2
2.2 Inhibidores de tirosina quinasa	4
2.3 Principales alteraciones moleculares sobre las que actúan los inhibidores de tirosina quinasa en el tratamiento de neoplasias	8
2.3.1 BCR-ABL1	8
2.3.2 EGFR	10
2.3.3 ALK	12
2.3.4 VEGF	13
2.3.5 BRAF y MEK	14
2.4 Biomarcadores	16
2.4.1 Técnicas empleadas para la detección de biomarcadores	16
2.4.2 Biomarcadores predictivos	20
2.4.3 Biomarcadores Pronósticos	21
2.4.4 Biomarcadores de Resistencia	22
2.4.5 Biomarcadores de Monitoreo	22
2.5 Mecanismos de Resistencia	22
2.5.1 Resistencia intrínseca	23
2.5.2 Resistencia Adquirida	24
2.6 Estrategias terapéuticas alternativas o complementarias	30
2.6.2 Estrategias en Melanoma (mutación BRAF)	32

2.6.3 Estrategias en CCR	33
2.6.4 Estrategias en LMC	33
2.7 Disponibilidad y acceso en Argentina	35
3. DISCUSIÓN	37
4. CONCLUSIONES	39
5. BIBLIOGRAFÍA	40

ILUSTRACIONES

Figura 1. Receptores tirosina quinasa.	3
Figura 2. Mecanismos generales de acción de los inhibidores de la tirosina quinasa	5
Figura 3. Diferentes tipos de inhibidores de quinasas y sus mecanismos de acción	7
Figura 4. Inhibidores de quinasas	8
Figura 5. Utilidad clínica de la biopsia líquida con cfDNA en cáncer	18
Figura 6. Mecanismos de resistencia por activación de vías de bypass según el tipo de ITK	27
Figura 7. Mecanismos de resistencia por activación de vías de bypass según el tipo de ITK	27
Figura 8. Mecanismos de resistencia en cáncer de pulmón ALK positivo mediante transformaciones histológicas o fenotípicas, incluyendo carcinoma de células pequeñas, escamoso y EMT	29
Figura 9. Mecanismos de resistencia adquirida a los ITK	30
Figura 10. Estrategias terapéuticas para pacientes con NSCLC con mutación del EGFR y resistencia al osimertinib	32

TABLAS

Tabla 1. Resumen de terapias alternativas frente a resistencia a ITKs	34
Tabla 2. Tabla de precios aproximados en Argentina de los ITKs más relevantes para cada tipo de receptor.	36

1. Introducción

Una neoplasia es un crecimiento anormal y descontrolado de células en un tejido u órgano del cuerpo. Este crecimiento ocurre debido a alteraciones genéticas (supresión de la expresión de genes supresores de tumor y expresión de oncogenes) que provocan la división descontrolada de las células, sin respetar los mecanismos normales de regulación del crecimiento celular (Nassar & Blanpain, 2016).

Según la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (en inglés *International Agency for Research on Cancer* o IARC), una de cada cinco personas en todo el mundo desarrolla cáncer a lo largo de su vida, siendo una de las principales causas de muertes prematuras entre los 30 a 70 años, junto con las enfermedades cardiovasculares. Es por ello, que la prevención del cáncer se ha convertido en uno de los retos de salud pública más importantes del siglo XXI (Bray *et al.*, 2021).

La aparición de las terapias dirigidas, que consisten en el uso de fármacos diseñados específicamente para actuar sobre moléculas clave involucradas en el crecimiento y la multiplicación de células cancerosas, junto con la implementación del tratamiento individualizado, han permitido mejorar la respuesta terapéutica y prolongar el tiempo a la progresión en pacientes con patologías oncológicas. En este contexto, el uso de inhibidores de los receptores tirosina quinasa (ITK) representa un avance significativo en el tratamiento de esta enfermedad (Ebrahimi *et al.*, 2023).

Los receptores tirosina quinasa son proteínas transmembrana asociadas a la actividad de la enzima tirosina quinasa en la porción citoplasmática de las células. Estos receptores se encuentran en todos los tejidos e intervienen en los procesos de proliferación celular. Los genes que codifican para estas proteínas son susceptibles a mutaciones que generan un funcionamiento anormal de estos receptores, pudiendo potenciar el desarrollo y multiplicación de células cancerosas (Ebrahimi *et al.*, 2023).

Los ITKs actúan bloqueando la transducción de señales que regulan procesos claves como la proliferación, crecimiento y diferenciación celular mediante la inhibición de este tipo de receptores. Su capacidad de actuar sobre blancos moleculares más específicos que otros antineoplásicos ha mejorado notablemente los resultados clínicos en diversas neoplasias como la leucemia mieloide crónica y el cáncer de pulmón no

microcítico, entre otros. Sin embargo, a pesar de su eficacia, su empleo puede verse limitado debido a mecanismos de resistencia tumoral intrínsecos o adquiridos en el curso del tratamiento, obligando a evaluar otras opciones de tratamiento (Ebrahimi *et al.*, 2023).

Este trabajo busca recopilar evidencia que demuestre la eficacia y seguridad del empleo de este grupo de antineoplásicos, su empleo como única terapia o asociada a otros esquemas de tratamiento, y valorar la importancia del estudio molecular de los pacientes no sólo para reclutar a aquellos de se benefician de su empleo; sino también, como marcadores de respuesta al tratamiento y posible aparición de resistencia.

1.2 Objetivo general

Investigar el uso de inhibidores de la tirosina quinasa en diversas patologías oncológicas e identificar los mecanismos moleculares involucrados en la sensibilidad y en la aparición de resistencia.

1.3 Objetivos específicos

- Describir el mecanismo de acción de los inhibidores de tirosina quinasa utilizados en la terapia dirigida oncológica.
- Identificar neoplasias en las que los inhibidores de tirosina quinasa han demostrado mayor eficacia terapéutica.
- Describir biomarcadores moleculares que permiten personalizar los tratamientos y predecir la respuesta terapéutica de los pacientes.
- Investigar los principales mecanismos de resistencia adquirida desarrollados por las células tumorales frente a los inhibidores de tirosina quinasa.
- Mencionar las estrategias terapéuticas alternativas o complementarias utilizadas para contrarrestar la resistencia a este grupo de fármacos.

2. CONTENIDO TEMÁTICO

2.1 Receptores de Tirosina Quinasa

Tirosina quinasa es una enzima que tiene la capacidad de añadir un grupo fosfato (fosforilar) a una tirosina. Este proceso de fosforilación regula diversas funciones celulares (Contoya, 2006).

Los receptores tirosina quinasa (RTK) son proteínas transmembrana que tienen actividad tirosina quinasa (Figura 1). En estado basal, estos receptores se encuentran como monómeros inactivos. Su activación se inicia cuando un ligando específico se une a su dominio extracelular, lo que induce un cambio conformacional que promueve la dimerización del receptor en el dominio intracelular. Esta dimerización puede ser homodimérica, cuando ocurre entre dos receptores iguales, o heterodimérica, si ocurre entre receptores distintos dentro de la misma familia de receptores. Entonces, el ligando funciona como “puente” que facilita la aproximación de los monómeros para formar el dímero activo (Wintheiser & Silberstein, 2022).

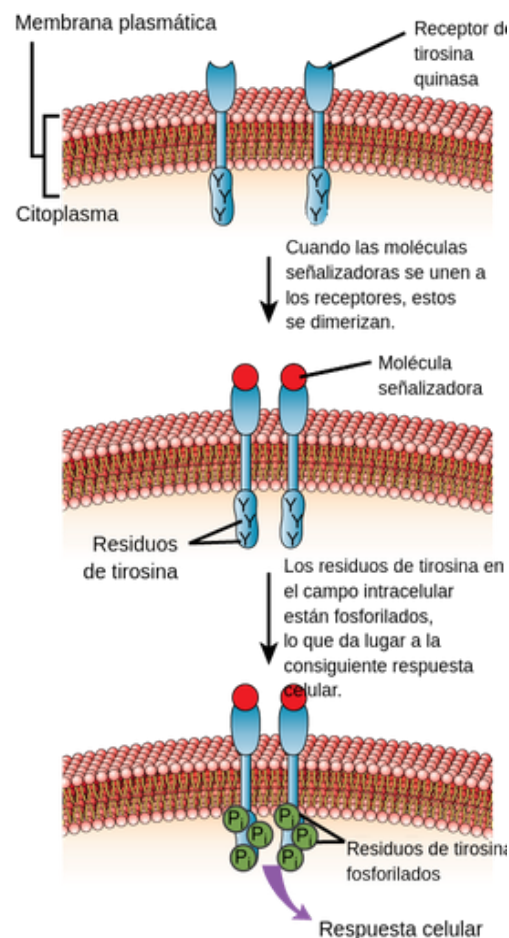


Figura 1. Receptores tirosina quinasa.

Rye et al. (2016) Biology (Ch. 9 Introduction). OpenStax

La unión del ligando no solo acerca físicamente los monómeros, sino que también los posiciona adecuadamente para permitir la activación de su actividad

enzimática intracelular. Este proceso da lugar a una trans-autofosforilación: cada monómero fosforila los residuos de tirosina del otro. Las tirosinas fosforiladas sirven entonces como sitios de anclaje para proteínas efectoras, que contienen dominios SH2 (*Src Homology 2*) o PTB (*Phosphotyrosine Binding*), los cuales reconocen específicamente estos residuos modificados. Esta interacción desencadena una cascada de señalización intracelular que regula procesos de proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular (Du & Lovly, 2018).

La dimerización puede ocurrir de diferentes maneras: un ligando puede unirse a dos receptores (como en el caso de la hormona de crecimiento), o dos ligandos pueden unirse simultáneamente a dos receptores (como en el caso del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular o VEGF). En algunos casos, los ligandos necesitan de moléculas accesorias para estabilizar la dimerización, lo que inicia la señalización intracelular (Paul & Mukhopadhyay, 2004) (Lee *et al.*, 2025; Wang *et al.*, 2020; Dehkhoda *et al.*, 2018).

2.2 Inhibidores de tirosina quinasa

Los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) actúan bloqueando las señales anómalas provenientes de las tirosinas quinasas responsables del desarrollo de neoplasias malignas, impidiendo la progresión patológica (Thomson *et al.*, 2023) (Figura 2).

El descubrimiento de la fusión génica BCR-ABL (producto del cromosoma de Filadelfia) como causa de la leucemia mieloide crónica (LMC) y el desarrollo del imatinib como su inhibidor específico, marcaron un hito importante en la historia de la oncología. Inicialmente se pensaba que el uso del fármaco sólo detendría la proliferación descontrolada producida por el oncogén; pero que no se podría eliminar las células tumorales preexistentes (Sawyers, 2015).

Se introdujo el concepto de “adicción al oncogén”, demostrando que ciertas células tumorales pueden depender de manera crítica de una única alteración genética para sobrevivir (en este caso que dependían de la actividad de BCR-ABL). La capacidad de inducir la muerte de estas células mediante la inhibición selectiva de esa vía, abrió un nuevo paradigma en el diseño de terapias dirigidas, consolidando el

enfoque de los inhibidores de tirosina quinasa como estrategia central en el tratamiento del cáncer (Sawyers, 2015).

A pesar de su diversidad estructural, la mayoría de las quinasas humanas comparten un sitio catalítico común, especialmente en el bolsillo de unión al ATP, donde ocurre la fosforilación. Una secuencia característica altamente conservada es el motivo DFG (Asp-Phe-Gly), ubicado en el bucle de activación que regula el acceso al sitio activo (Thomson *et al.*, 2023).

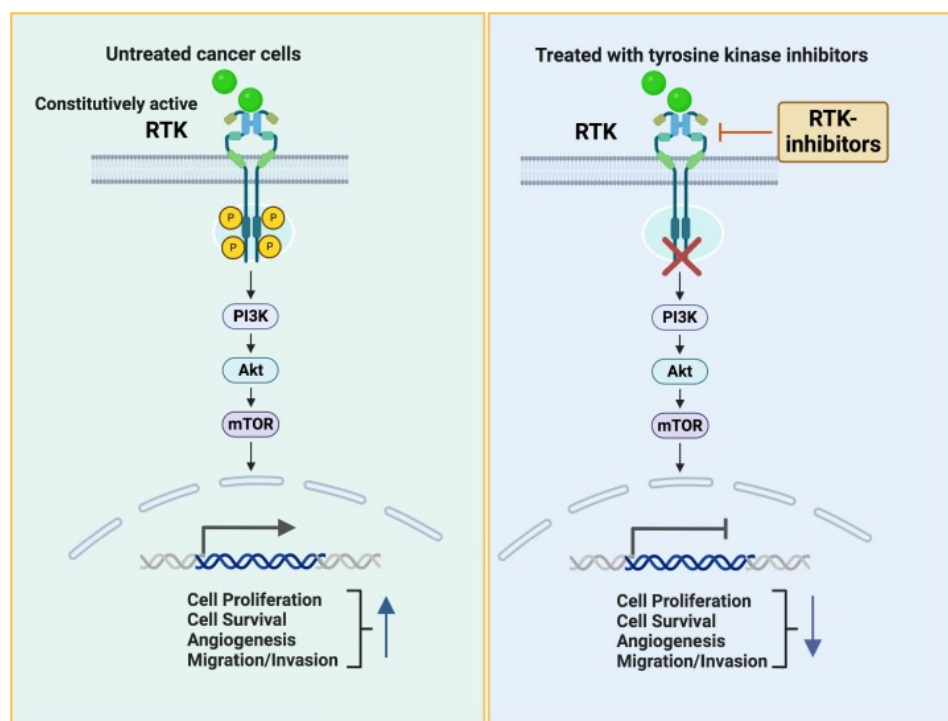


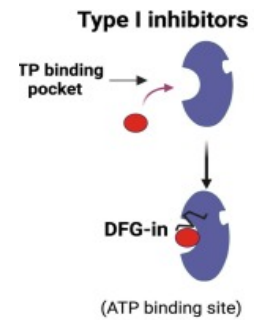
Figura 2. Mecanismos generales de acción de los inhibidores de la tirosina quinasa

Kumar *et al.*, 2024.

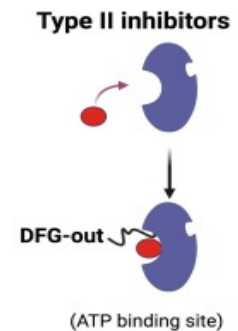
Los inhibidores de quinasas pueden ser reversibles (se clasifican en 5 subtipos principales según su modo de unión al sitio activo y la conformación del motivo DFG) o irreversibles (se unen covalentemente al sitio de ATP) (Thomson *et al.*, 2023).

Los ITK se pueden clasificar en cinco tipos principales según su modo de unión al dominio quinasa de los receptores (Figura 3) (Thomson *et al.*, 2023; Combarel *et al.*, 2024):

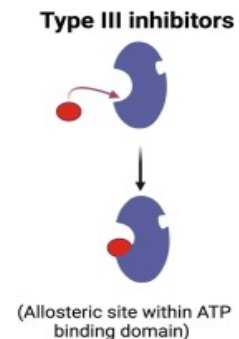
- Los **inhibidores de tipo I** (inhibidores competitivos DFG-in) compiten con el ATP por unirse al bolsillo de unión de ATP en la conformación DFG-in de la quinasa. Se unen también a otras regiones del dominio quinasa como el bucle P, la región bisagra y el motivo DFG, lo que mejora su selectividad.



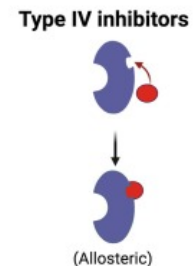
- Los **inhibidores de tipo II** (inhibidores competitivos DFG-out) se unen a la conformación DFG-out de la quinasa, interaccionando con el motivo DFG, el bolsillo de unión ATP y una región alostérica, estabilizando un estado inactivo de la quinasa.



- Los **inhibidores de tipo III** (inhibidores alostéricos próximos) se unen a una región alostérica cerca del bolsillo de unión de ATP; pero no directamente en el sitio de ATP, afectan la conformación de la quinasa, alterando su actividad.



- Los **inhibidores de tipo IV** (inhibidores alostéricos distales) se unen al sitio alostérico distal al bolsillo de unión de ATP, lejos de la región de unión de ATP, alterando la estructura de la quinasa y bloqueando su actividad sin competir directamente por el ATP.



- Los **inhibidores de tipo V** (inhibidores con múltiples modos de acción) pueden unirse a más de un sitio o cambiar su modo de unión dependiendo del entorno. Son flexibles, con interacción dual o múltiple con el sitio de ATP y sitios alostéricos, siendo un grupo más reciente y en desarrollo.

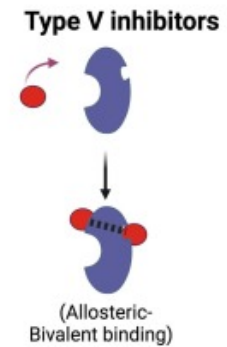


Figura 3. Diferentes tipos de inhibidores de quinasas y sus mecanismos de acción

Kumar *et al.* (2024).

En la figura 4 se muestran ejemplos de ITK con su respectivo blanco terapéutico y su principal indicación terapéutica.

Kinase Inhibitors: Approved or Anticipated Approval In 2014			
Target	Drug	Approved Indications	Anticipated Future Indications
ALK	Crizotinib Ceritinib	ALK mutant lung cancer	ALK mutant neuroblastoma, anaplastic lymphoma
BCR-ABL	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib	Chronic myeloid leukemia Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia T315 mutation only (ponatinib)	
BRAF	Vemurafenib Dabrafenib	BRAF mutant melanoma	Other BRAF mutant tumors
BTk	Ibrutinib	Chronic lymphocytic leukemia Mantle cell lymphoma	
EGFR	Gefitinib Erlotinib Afatinib	Lung adenocarcinoma with EGFR mutation	
HER2	Lapatinib	Her2 ⁺ breast cancer	
JAK2	Ruxolitinib	JAK2 mutant myelofibrosis	
KIT	Imatinib Sunitinib	Gastrointestinal stromal tumor	
MEK	Trametinib	BRAF mutant melanoma	
PI3K delta ^a	Idelalisib	Chronic lymphocytic leukemia Indolent non-Hodgkin lymphoma	
PDGFR- α/β	Imatinib	Chronic myelomonocytic leukemia (with TEL-PDGFR- β fusion) hypereosinophilic syndrome (with PDGFR- β fusion) Dermatofibrosarcoma protuberans	
RET	Vandetanib Sorafenib Cabozantinib	Medullary thyroid cancer	
TORC1	Sirolimus (rapamycin)	Kidney cancer	
(mTOR)	Everolimus Temozolimus	Breast cancer Tuberous sclerosis	
VEGF Receptor	Sorafenib Sunitinib Axitinib Pazopanib	Kidney cancer Hepatocellular carcinoma (sorafenib only) Pancreatic neuroendocrine tumors (sunitinib)	

Figura 4. Inhibidores de quinasas. Aprobados o con Aprobación Anticipada en 2014.

Sawyers (2015, p. 238).

2.3 Principales alteraciones moleculares sobre las que actúan los inhibidores de tirosina quinasa en el tratamiento de neoplasias

2.3.1 BCR-ABL1

Es una proteína anormal producto de una translocación genética entre el cromosoma 9 (ubicación del gen ABL1) y cromosoma 22 (ubicación del gen BCR), formando el gen de fusión responsable de la LMC, un trastorno de las células madres hematopoyéticas (Rinaldi & Winston, 2023).

El Imatinib es un ITK de primera generación pionero en la terapia dirigida hacia receptores de tirosina quinasa, como ya se mencionó anteriormente. Es un inhibidor competitivo en el sitio de unión al ATP de la proteína BCR-ABL1. Es un inhibidor del tipo II, ya que se une en la conformación DFG-out de la quinasa (Leak *et al.*, 2023).

Fue aprobado por la FDA en el 2001 producido y comercializado por Novartis bajo el nombre comercial de Gleevec®. En pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, se estableció una dosis diaria recomendada de 600 mg, debido a que presentan efectos adversos similares frente al uso de la dosis estándar de 400 mg/día (Sacha, 2013).

Un estudio retrospectivo basado en registros médicos realizado en dos centros de Australia en un período comprendido entre 2001 - 2018, mostró una respuesta molecular mayor del 63%. Sin embargo, el 55% de los pacientes abandonó el tratamiento a los 5 años por toxicidad. El 70% necesitó atención médica por la aparición de al menos una reacción adversa, siendo necesario en un 57% un ajuste de dosis o interrupción temporal del tratamiento. No se reportaron muertes asociadas a la toxicidad. Los eventos adversos más frecuentes fueron musculoesqueléticos, edema, trastornos gastrointestinales y alteraciones hematológicas, como neutropenia o trombocitopenia (Adattini *et al.*, 2022).

El Asciminib es el primero de este grupo dirigido hacia el bolsillo miristoilo de ABL (*Specifically Targeting the ABL Myristoyl-Pocket* o STAMP) para inhibir alostéricamente su actividad, siendo un ITKs de tercera generación. En comparación con los ITKs que compiten con el ATP, éste tiene mayor especificidad por ABL1, lo que reduce los efectos

“off-target” (fuera del blanco), induciendo respuestas moleculares con mejor perfil de seguridad y tolerancia (Hochhaus *et al.*, 2025; McMahon, 2022; Padala & Cortes, 2023).

La proteína ABL naturalmente tiene un extremo inicial modificado por una molécula de miristoil, el cual se inserta en el sitio alostérico, lo que permite la autorregulación, disminuyendo la actividad quinasa. En la LMC esto no ocurre debido a que la translocación genética BCR-ABL (proteína anormal) deja de tener el extremo miristoilo libre (Leak *et al.*, 2023b).

Demostó una eficacia del 65,1% del total de pacientes con LMC en fase crónica sin T315I (un tipo de mutación), que habían presentado fracaso terapéutico previo con 2 o más ITKs, alcanzando una respuesta molecular mayor sostenida. Además, los eventos adversos observados fueron de grado 1 o 2, manejables con ajustes de dosis, interrupciones del tratamiento o terapias adicionales, siendo de baja incidencia los eventos más graves como pancreatitis aguda (requiriendo monitoreo) y eventos cardiovasculares (asociados a comorbilidades previas) (Hochhaus *et al.*, 2025b).

2.3.2 EGFR

Los ITK que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son la terapia estándar de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) en estadio avanzado (Ramalingam *et al.*, 2017).

Las mutaciones en EGFR se agrupan en los exones 18-21 alrededor del sitio de unión a ATP, de las cuales el 90% son deleciones en el exón 19 o mutaciones sin sentido en el exón 21 (Karachaliou *et al.*, 2018).

El gefitinib (Iressa®) es un ITKs de primera generación que se une reversiblemente al dominio quinasa, aprobado por la FDA en 2003 como monoterapia para pacientes con NSCLC en estadio avanzado, después del fracaso de las quimioterapias basadas en platino y docetaxel; pero de aprobación retirada por falta de eficacia demostrada en estudios de fase III (ISEL, INTEREST, IBREESE). Luego de la identificación de mutaciones activadoras de EGFR, lo aprueban nuevamente como primera línea para pacientes con que presenten mutaciones EGFR (Karachaliou *et al.*, 2018).

Se desarrollaron ITKs del EGFR de segunda generación, para superar la resistencia mediante la inhibición simultánea e irreversible de múltiples receptores ErbB como Afatinib, aprobado para el tratamiento de NSCLC con mutación EGFR positiva, incluyendo tumores que albergan mutaciones sensibilizantes poco comunes y tratamiento de carcinoma escamocelular (Shah & Lester, 2019).

En un estudio comparativo retrospectivo que tuvo 71 pacientes con NSCLC, tratados entre 2013 y 2016 con erlotinib (37 individuos) y gefitinib (34 individuos), se evaluó la efectividad bajo criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) donde se valora la respuesta tumoral al medir el tamaño de las lesiones en imágenes, seguridad según CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) y un análisis costo-efectividad de estos dos ITKs. En la supervivencia libre de progresión (PFS) que determina eficacia, no se detectaron diferencias significativas entre ambos; pero con respecto a la seguridad, gefitinib mostró menor incidencia de efectos adversos cutáneos. El erlotinib presentó erupción acneiforme (51,4% de los casos), rash (54,1%) y mucositis (59,5%); mientras que gefitinib mostró valores de entre 20-30% de los mismos eventos, demostrando un mejor perfil de seguridad (Vijayan *et al.*, 2019).

Erlotinib, gefitinib y afatinib son EGFR-ITK aprobados para pacientes con cáncer de pulmón con mutación en EGFR sin tratamiento previo (Ramalingam *et al.*, 2017b).

Osimertinib es un inhibidor potente e irreversible con afinidad sobre la forma de tipo salvaje del receptor, selectivo tanto para EGFRm (mutaciones activadoras o “*drivers mutations*”) como para EGFR T790M, que es una mutación de resistencia secundaria que suele aparecer después del tratamiento con inhibidores de EGFR de primera o segunda generación, demostrando capacidad para retrasar la aparición de resistencia, y una inhibición más profunda y sostenida del crecimiento tumoral en comparación con gefitinib (Mok *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2021).

En un estudio comparativo frente a quimioterapia con platino más pemetrexed, osimertinib mostró una supervivencia libre de progresión (SLP) de 10,1 meses, más del doble que la quimioterapia. Así mismo, la tasa de respuesta objetiva fue de 71% frente al 31%, con resultados superiores también pacientes con metástasis cerebrales.

Además, a dosis de 80 mg/día se observó una menor incidencia de eventos adversos de grado 3 o superiores (Mok *et al.*, 2016b).

En un estudio de farmacovigilancia mediante el análisis del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas (FAERS), las más comunes fueron diarrea, sarpullido, piel seca, toxicidad en las uñas y fatiga; siendo las que llevaron a reducciones o interrupciones de dosis, la prolongación del intervalo QT, neutropenia y diarrea. Se observó que las mujeres presentaron un mayor porcentaje de reportes (55,45%) en comparación con los hombres (29,94%). Esta hecho puede explicarse en parte, a la mayor cantidad de pacientes mujeres en el estudio, lo que refleja mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres, particularmente en no fumadoras; la causa del aumento de estos valores combina factores hormonales como el estrógeno, influencias ambientales y características moleculares específicas del tumor (Yin *et al.*, 2022).

La incidencia de eventos adversos graves osciló entre 0-5%, siendo la neumonía el más común, ya que se produjo en el 3% de los pacientes. A su vez, se reportó el primer caso clínico con mielosupresión asociado al uso del osimertinib en primera línea de tratamiento (Shalata *et al.*, 2024).

2.3.3 ALK

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) es un gen que codifica una proteína tirosina quinasa, con papel limitado en tejidos adultos, ya que es más activo durante el desarrollo del sistema nervioso en el embrión. Puede sufrir alteraciones mediante fusión con otros genes como EML4 o KIF5B dando lugar a proteínas quiméricas o mutaciones puntuales en el gen ALK que pueden conferir resistencia a los ITKs (Palmirotta *et al.*, 2017).

La pareja de fusión EML4 media la activación independiente de ALK, lo que conduce a la proliferación y supervivencia de las células cancerosas responsables del 3-7% de los casos de NSCLC (Zia *et al.*, 2023).

El crizotinib (Xalkori® desarrollado por Pfizer) es un inhibidor selectivo competitivo de ATP de ALK, c-MET/HGFR y ROS1 aprobado por la FDA en 2011 para

el tratamiento de NSCLC ALK positivo avanzado o metastásico, cuya dosis estándar es de 250 mg dos veces al día. En ensayos clínicos demostró un ORR (*Overall Response Rate* o tasa de respuesta global) entre el 53-74% de los pacientes tratados, que incluye que el tumor desaparece completamente o se reduce en tamaño (Iragavarapu *et al.*, 2015).

El estudio PROFILE 1007 comparó la dosis estándar con quimioterapia (docetaxel o pemetrexed) en 347 pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo previamente tratados con platino. La SLP fue de 7,7 meses frente a 3 meses de la quimioterapia y la tasa de respuesta objetiva también fue superior, 65% versus 20% (Rossi *et al.*, 2014).

Las reacciones adversas más comunes son de grado 1-2 como náuseas, vómitos, estreñimiento y edema periférico, mientras que las de grados mayores fueron menos frecuentes. La mayoría de los pacientes desarrolla resistencia durante el primer año, mediadas por mutaciones secundarias en ALK como amplificaciones o activación de vías alternas (Iragavarapu *et al.*, 2015b).

El brigatinib es un inhibidor de ALK de segunda generación con actividad frente a 17 mutaciones de resistencia, incluyendo las más comunes, demostrando una potencia *in vitro* 12 veces mayor que el crizotinib, por ello recibió su aprobación por la FDA en 2020 como tratamiento de primera línea del NSCLC ALK positivo basado en ensayos de fase III con una SLP de 24 meses (Zia *et al.*, 2023b).

El lorlatinib es un inhibidor de ALK de tercera generación, que presenta una cobertura más amplia frente a mutaciones de resistencia en ALK. Se diseñó para cruzar barrera hematoencefálica y alcanzar altas concentraciones en sistema nervioso central (SNC). El estudio CROWN, un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y global, comparó lorlatinib con crizotinib como tratamiento de primera línea, incluyendo 296 pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron 100mg/día de lorlatinib o la dosis estándar de crizotinib. La tasa de respuesta objetiva fue de 76,9% con lorlatinib frente a 58,1% con crizotinib. Se observó mayor eficacia en pacientes con metástasis cerebrales basales. En cuanto a seguridad, sus efectos adversos más comunes fueron dislipemia,

edema periférico, aumento de peso y alteraciones cognitivas leves, todas manejables sin necesidad de interrumpir el tratamiento (Shaw *et al.*, 2020).

Un análisis comparativo de los tratamientos de primera línea para NSCLC, demostró que los ITKs de nuevas generaciones como brigatinib, lorlatinib o alectinib presentan tasa de SLP de alrededor del 63,7%. Si bien no se observaron diferencias significativas en los valores de supervivencia global y tasa de respuesta objetiva, alectinib y lorlatinib se asociaron a una mayor eficacia terapéutica; aunque la evidencia comparativa aún limitada (Ma *et al.*, 2021).

2.3.4 VEGF

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores son fundamentales en procesos de angiogénesis y para controlar la proliferación, migración y supervivencia de las células endoteliales. También es indispensable para el crecimiento embrionario, la cicatrización de heridas y el ciclo reproductivo femenino (Lee *et al.*, 2025).

En contexto del cáncer, permite la oxigenación y nutrición de células tumorales, favoreciendo su crecimiento y diseminación. Además, ejerce una función inmunomoduladora, suprimiendo la respuesta antitumoral del sistema inmunológico y contribuyendo a un ambiente favorable para su desarrollo (Ghalehbandi *et al.*, 2023).

La terapia anti-VEGF se basa en el uso de inhibidores multi-diana, especialmente en tumores con marcada angiogénesis, como ocurre en el cáncer renal. No requieren de una mutación puntual para ser efectivos, sino que su eficacia depende del fenotipo de alta angiogénesis, frecuentemente asociado con la pérdida de función del gen VHL (Von Hippel–Lindau). Un elemento clave de estos fármacos es su efecto farmacodinámico indirecto ya que interfieren con rutas de producción de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂), mediadores esenciales de la vasodilatación endotelial, lo que explica la hipertensión como efecto adverso frecuente (Camarda *et al.*, 2024) (Gomez, 2022; Kuang *et al.*, 2024; Narayan *et al.*, 2023).

El sorafenib, originalmente definido como inhibidor de Raf, es un inhibidor angiogénico multiobjetivo del tipo II, que desactiva la vía descendente

Ras/Raf/MEK/ERK mediante el bloqueo de Raf y la autofosforilación de los receptores de tirosina quinasa, incluido VEGFR. Fue aprobado por la FDA en 2005 para cáncer de células renales (CCR) avanzado, mediante un ensayo clínico de fase II (Liu *et al.*, 2023).

2.3.5 BRAF y MEK

El BRAF es un protooncogén que codifica para una serina-treonina quinasa. Forma parte de la vía de transducción de señales MAP quinasas. Cuando este protooncogen se encuentra mutado, se activa de manera constante, promoviendo la proliferación celular descontrolada (Hussain *et al.*, 2014).

Vemurafenib es un inhibidor selectivo y reversible de BRAF. Actúa uniéndose al sitio ATP-binding y bloqueando la señalización (Garbe & Eigentler, 2018b).

Este fármaco es de administración oral aprobado por la FDA en 2011 para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado o metastásico que presentan la mutación BRAFV600E. La dosis habitual utilizada en clínica es de 960 mg cada 12 horas. En general, es bien tolerado y los efectos adversos más frecuentes incluyen erupciones cutáneas, fatiga, artralgias, náuseas y fotosensibilidad (Sanchez *et al.*, 2018).

Sin embargo, también se han reportado eventos menos comunes, pero clínicamente relevantes, como la aparición de neoplasias cutáneas secundarias. Estos últimos efectos se vinculan con una activación paradójica de la vía MAPK/ERK, especialmente en células con mutaciones previas en RAS, lo que puede contrarrestar parcialmente el efecto inhibitorio del fármaco. A pesar de estos eventos, muchos de los efectos adversos pueden ser controlados mediante una disminución de la dosis, sin comprometer significativamente la eficacia del tratamiento (Holderfield *et al.*, 2014).

Se han realizado estudios en los que se evaluó la eficacia de Vemurafenib frente a Dacarbazina, fármaco comúnmente empleado en tratamientos de melanoma, en pacientes con melanoma avanzado que no habían recibido tratamiento previo. Los resultados mostraron que el grupo tratado con Vemurafenib presentó una supervivencia global aproximadamente un 20% mayor, y una mediana de supervivencia libre de

progresión de 5,3 meses, en comparación con los 1,6 meses observados en el grupo que recibió Dacarbazina (Sanchez *et al.*, 2018b).

Si bien su eficacia ha quedado ampliamente demostrada, es importante tener en cuenta que, debido a la activación retrógrada de la vía MAPK/ERK, mecanismo previamente mencionado, y responsable de promover la progresión tumoral en ciertos contextos celulares, este fármaco rara vez se utiliza como monoterapia. En cambio, su uso combinado con inhibidores de MEK ha demostrado mejorar significativamente los resultados terapéuticos (Chapman *et al.*, 2011).

El Dabrafenib es un fármaco utilizado en el tratamiento de melanomas que presentan mutaciones BRAFV600E o BRAFV600K. Es un inhibidor potente, selectivo, y reversible de la quinasa mutante de BRAF que está aprobado como monoterapia o en combinación con trametinib (Puszkiel *et al.*, 2018).

Su dosis recomendada es de 150 mg dos veces al día. En general, presenta buena tolerancia, siendo los efectos adversos más frecuentes la fatiga y la pirexia. Sin embargo, se han reportado casos de desarrollo de carcinoma cutáneo escamoso durante el tratamiento. Diversos estudios han demostrado que las tasas de respuesta clínica son favorables para ambas mutaciones, aunque significativamente más altas en pacientes con la mutación V600E. En ensayos clínicos realizados en pacientes no tratados previamente con esta mutación, se comparó la eficacia de Dabrafenib con la de Dacarbazina, observándose una supervivencia libre de progresión de 5,1 meses en el grupo tratado con Dabrafenib, frente a 2,7 meses en el grupo tratado con Dacarbazina (Sanchez *et al.*, 2018c).

Este fármaco ha demostrado ampliar las opciones terapéuticas cuando se lo combina con otros agentes que actúan sobre la vía MAPK/ERK, potenciando así la eficacia del tratamiento y retrasando la aparición de resistencia (Sanchez *et al.*, 2018c).

2.4 Biomarcadores

Un biomarcador es una característica biológica, como un gen, una proteína u otra molécula que puede detectarse y medirse en el organismo a través de distintos materiales biológicos como tejidos, células, o fluidos. Éstos son útiles para diferenciar

los procesos fisiológicos de los patológicos. Además, permiten la identificación temprana y precisa del evento molecular primario durante la oncogénesis y su posterior caracterización, resultando indispensables en la toma de decisiones terapéuticas. (Camacho-Sánchez *et al.*, 2023).

Los avances en biología molecular han permitido clasificar a los biomarcadores según su utilidad clínica en predictivos, pronósticos, de resistencia y de monitoreo (AlDoughaim *et al.*, 2024).

2.4.1 Técnicas empleadas para la detección de biomarcadores

Tradicionalmente, la detección de estos biomarcadores se ha basado en muestras de tejido tumoral obtenidas mediante biopsias (Einaga, *et al.* 2017).

Una de las técnicas utilizadas es la Inmunohistoquímica, que emplea anticuerpos específicos capaces de reconocer epítomos de las proteínas de interés en las células tumorales. Una vez formado el complejo antígeno-anticuerpo, se utiliza una reacción cromógena o fluorescente que permite visualizar la localización y el nivel de expresión de la proteína. Si bien permite una buena identificación de reordenamientos genéticos que se manifiestan como expresiones anómalas de proteínas, su principal desventaja radica en que posee una baja sensibilidad, y es una técnica semicuantitativa, que requiere un mínimo de 50 a 100 células para que sea viable el análisis (Isla D., *et al.* 2023; Breastcancer.org, 2024).

Otra herramienta clásica es la Hibridación In Situ Fluorescente (FISH), una técnica citogenética que emplea sondas de ADN marcadas con fluoróforos capaces de unirse a secuencias específicas de ácidos nucleicos en el tejido tumoral. Gracias a ello, permite visualizar directamente reordenamientos cromosómicos, fusiones génicas como las de ALK o RET y también cuantificar el número de copias de determinados genes. Si bien FISH ha sido fundamental en la identificación de alteraciones, su principal limitación radica en que es un procedimiento laborioso y que sólo permite analizar un biomarcador por vez, lo cual la hace menos eficiente frente a metodologías más modernas como la Next-Generation Sequencing (NGS), que permiten un abordaje simultáneo y de mayor alcance (National Human Genome Research Institute, 2025)

Con el avance de la biología molecular se incorporaron metodologías dirigidas al análisis del ADN tumoral. Una de las más utilizadas es la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR), que combina rapidez y alta sensibilidad. Esta técnica permite amplificar secuencias específicas y monitorear el proceso de amplificación en tiempo real, lo que posibilita una cuantificación precisa del número de copias del ácido nucleico de interés. Es capaz de detectar mutaciones puntuales o pequeñas inserciones y deleciones. Entre sus ventajas se destacan el bajo costo, la eficiencia y el hecho de que sólo requiere alrededor del 5% de células tumorales en la muestra. Sin embargo, su principal limitación es que requiere conocer previamente la mutación de interés (Alvarez-Garcia *et al.*, 2018)

En contraste, el secuenciamiento de nueva generación (NGS) representa una tecnología de alto rendimiento que permite analizar de manera masiva múltiples genes y alteraciones en un solo ensayo. Su ventaja por sobre las otras técnicas moleculares radica en que no se restringe a mutaciones conocidas, sino que ofrece una visión global del perfil genómico del tumor e identifica de manera simultánea diversos drivers oncogénicos en un único panel. Sin embargo, requiere una celularidad tumoral de alrededor del 20% de la muestra para garantizar resultados confiables, y sus costos son más elevados que los de qPCR (Colomer *et al.*, 2023)

En los últimos años, la biopsia líquida se volvió una herramienta de gran valor, principalmente porque es una técnica poco invasiva y permite detectar tumores y sus características a través del análisis de distintos biomarcadores, como las células tumorales circulantes y el ADN tumoral circulante, lo cual resulta particularmente útil cuando el tumor es inaccesible. En el sitio del tumor primario, las condiciones del microambiente, por ejemplo, la hipoxia, favorecen la transición epitelial-mesenquimal (TEM). Este proceso biológico hace que las células epiteliales adquieran rasgos que les dan la capacidad de migrar e infiltrarse en el torrente sanguíneo (H. Yin *et al.*, 2025).

El “ADN libre circulante” o “Cell-Free ADN” (cfADN) se origina en las diferentes células nucleadas del cuerpo, y es liberado al torrente por procesos de necrosis, apoptosis o secreción activa. Una fracción puede provenir de las células tumorales y puede ser detectado mediante técnicas moleculares (Tariq, M., 2025) (Figura 5a y 5b).

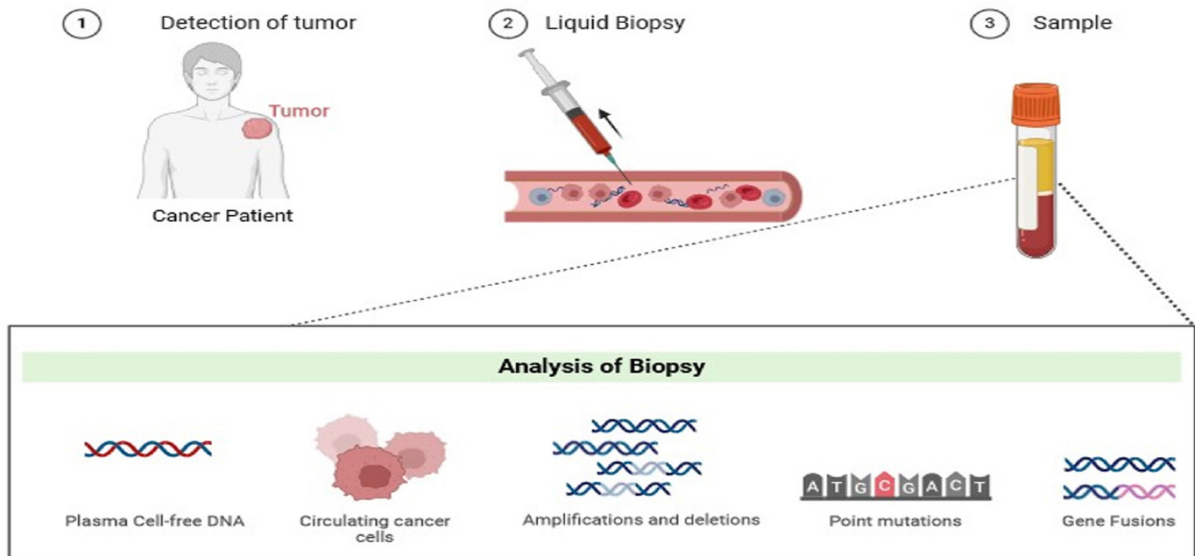


Figura 5a. Utilidad clínica de la biopsia líquida con cfDNA en cáncer

Ranganathan *et al.* (2024b).

Si bien la concentración total de cfDNA no resulta de interés para evaluar la evolución de la enfermedad, la identificación de mutaciones en genes específicos, como el EGFR, durante el tratamiento con ITKs parece ser prometedora para detectar la progresión y monitorear la eficacia de tratamiento (Masson, 2016).

Aunque en etapas tempranas la sensibilidad de la técnica es limitada debido a que la carga tumoral es baja, la biopsia líquida presenta varias ventajas frente a la biopsia única de tejido. El cfADN puede reflejar mejor la heterogeneidad de los tumores, y al ser un procedimiento menos invasivo facilita la toma de múltiples muestras en lapsos cortos. Sin embargo, es importante remarcar que, a pesar de su utilidad clínica, no reemplaza a las técnicas histológicas que siguen siendo el método principal para realizar un diagnóstico preciso e instaurar un tratamiento adecuado (Tariq, M., 2025).

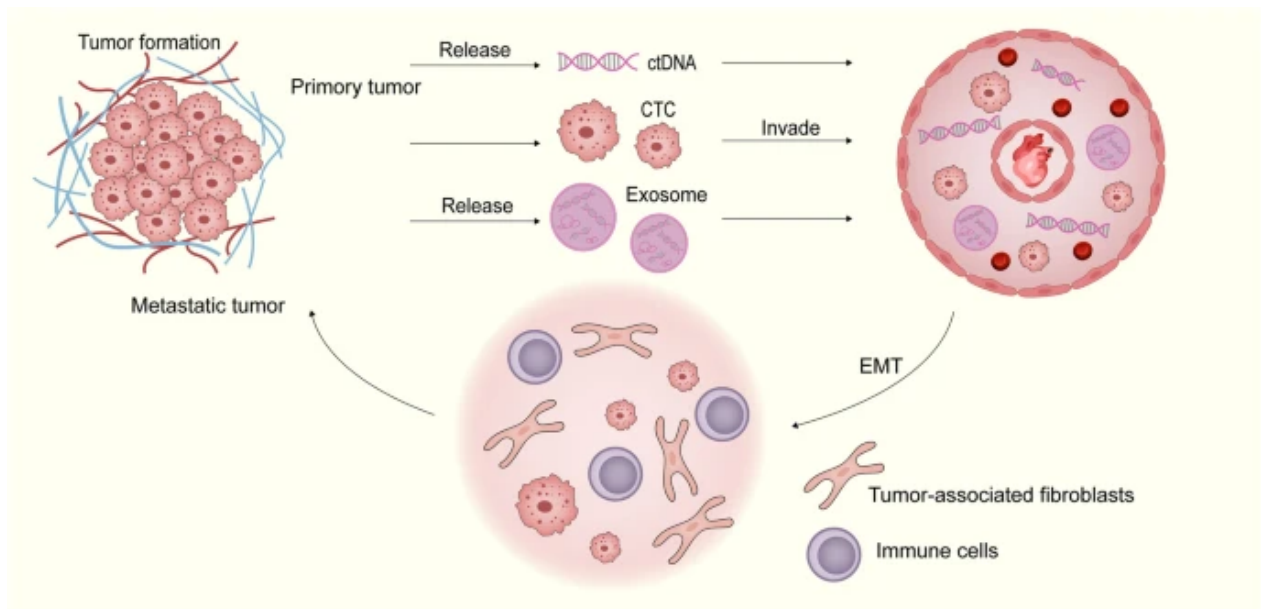


Figura 5b. Origen de las sustancias detectables mediante biopsia líquida

H. Yin et al., 2025b.

En la actualidad existen diferentes métodos para la detección de CTC (*circulating tumor cells*). Uno de los métodos más empleados es la inmunocaptura, que consiste en el uso de anticuerpos dirigidos contra las moléculas de adhesión de células epiteliales EpCAM. Esta técnica es empleada por el test *CellSearch*, aprobado por la FDA, y ampliamente utilizado en la clínica para el diagnóstico de cáncer colorrectal. Sin embargo, presenta una importante limitación ya que no detecta aquellas CTC que han perdido la expresión de EpCAM durante la TEM, pudiendo arrojar falsos negativos (H. Yin et al., 2025b).

Por otro lado, existe otra técnica de aislamiento por tamaño celular, conocida como ISET (*Isolation by Size of Epithelial Tumor Cells*) que se vale de la considerable diferencia de tamaño existente entre las CTC y las células sanguíneas normales para realizar un filtrado. Su ventaja radica en que no depende de marcadores tumorales que puedan verse alterados o “ocultos” en agregados heterocelulares formados de manera conjunta con plaquetas y linfocitos; pero existe la posibilidad de que no se retengan aquellas células tumorales de menor tamaño (Kowalik et al., 2017).

Otra estrategia diseñada para capturar estas células son los dispositivos microfluídicos conocidos como CTC-chip y CTC-cluster chip. El CTC-chip clásico consiste en un pequeño chip con miles de micropostes recubiertos con anticuerpos dirigidos contra moléculas específicas como EpCAM. Al pasar la sangre por los chips, las células normales continúan su curso, y las tumorales quedan adheridas. Mientras que el CTC-cluster chip está diseñado para capturar grupos de CTC conocidos como clusters, asociados a un mayor potencial metastásico. Se emplean microcanales con obstáculos que separan las células según el tamaño y rigidez, de manera que los clusters o grupos de células quedan atrapados. En ambos casos permite contar las CTCs y analizar mutaciones relevantes en genes como EGFR o BRAF, permitiendo evaluar el tratamiento con ITKs (H. Yin *et al.*, 2025).

2.4.2 Biomarcadores predictivos

La detección del biomarcador predictivo también llamado “*driver oncogénico*” o “evento molecular primario” permite relacionar de manera precisa la alteración molecular y el tratamiento más adecuado. Estos indican la probabilidad de que un paciente obtenga un beneficio o una respuesta favorable a un tratamiento específico, y son el criterio de inclusión primario en la mayoría de los protocolos de terapia dirigida (Guo *et al.*, 2020).

Las mutaciones activadoras o las fusiones de los genes diana son los más estudiados. Ejemplos destacables y muy estudiados de estas mutaciones incluyen:

- Mutaciones activadoras de EGFR, como deleciones del exón 19 y la sustitución puntual L858R en el exón 21 en el cáncer de pulmón no microcítico, que predicen una buena respuesta a fármacos como Gefitinib, Erlotinib u Osimertinib (Guo *et al.*, 2020).
- Reordenamientos de ALK o ROS1, detectables por FISH o NGS, que orientan al uso de Crizotinib, Alectinib o Lorlatinib (Guo *et al.*, 2020).
- Gen de fusión BCR-ABL1 en la leucemia mieloide crónica, identificado mediante PCR cuantitativa o NGS, que define la indicación de Imatinib y sus derivados (J.L. Steegmann *et al.*, 2020; Instituto Nacional del Cáncer, 2025).

Es importante tener en cuenta que la simple presencia de un biomarcador predictivo, no siempre garantiza una respuesta clínica homogénea al tratamiento. En ocasiones, los tumores presentan perfiles genómicos heterogéneos, lo cual significa que pueden coexistir diversas mutaciones que influyen en la sensibilidad inicial al ITK. Esto explica la importancia de secuenciar el genoma completo del tumor mediante técnicas de biología molecular como NGS para una correcta predicción terapéutica (Guo *et al.*, 2020).

2.4.3 Biomarcadores Pronósticos

Los marcadores pronósticos proporcionan información sobre el curso natural de la enfermedad de manera independiente del tratamiento específico que reciba el paciente.

La Carga Mutacional Tumoral (TMB) y la expresión de PD-L1 son biomarcadores esenciales para orientar el manejo post-ITK. En el cáncer de pulmón no microcítico, una baja TMB y una alta expresión de PD-L1 suelen asociarse con tumores dependientes de oncogenes como EGFR o ALK, lo que históricamente ha implicado una peor respuesta a la inmunoterapia. Por el contrario, una alta TMB combinada con una alta expresión de PD-L1 se ha correlacionado con una mayor probabilidad de respuesta duradera a los inhibidores de PD-1/PD-L1. Estos biomarcadores se evalúan mediante técnicas como NGS para TMB e IHQ para PD-L1. La presencia de ciertas mutaciones que históricamente no han sido drivers tratables, como KRAS antes del desarrollo de inhibidores específicos como Sotorasib para G12C, se asocia con un pronóstico menos favorable (So *et al.*, 2023)

2.4.4 Biomarcadores de Resistencia

En pacientes oncológicos la resistencia terapéutica representa un desafío. Los biomarcadores pueden ser empleados para identificar el mecanismo responsable de dicha resistencia, permitiendo la selección de otros agentes como segunda o tercera línea de terapia (Lee *et al.* 2021).

El ejemplo más estudiado en el tratamiento con ITKs es la mutación T790M en el dominio quinasa del EGFR. Esta mutación es responsable de aproximadamente la mitad de las resistencias adquiridas a los EGFR-ITKs de primera generación (gefitinib, erlotinib). La T790M actúa dificultando la unión de los ITKs reversibles al dominio quinasa del EGFR, mientras que preserva la actividad catalítica de la enzima y permite que la señal oncogénica persista. Su detección se realiza mediante NGS o biopsia líquida, y su hallazgo molecular fue el fundamento para el desarrollo de ITKs de tercera generación, como el osimertinib (Wang *et al.*, 2016; Lee *et al.* 2021).

2.4.5 Biomarcadores de Monitoreo

Son aquellos que permiten evaluar la efectividad de la terapia, detectar la Enfermedad Mínima Residual (EMR) y anticipar la progresión molecular. Cumplen la función de reflejar si el ITK pudo suprimir de manera efectiva la actividad quinasa aberrante, es decir corrobora la acción biológica efectiva. Entre ellos se destacan las células tumorales circulantes y el ADN tumoral circulante. Estos biomarcadores pueden ser detectados a través de biopsia líquida que proveen un enfoque no invasivo (Ramirez *et al.*, 2025)

2.5 Mecanismos de Resistencia

Los ITKs han demostrado ser eficaces en la práctica clínica. Sin embargo, sin importar la generación, es posible que aparezca resistencia, o incluso que algunos pacientes presenten resistencia previa al tratamiento con este grupo de fármacos. Estas circunstancias demuestran la importancia del manejo de los biomarcadores en la clínica al momento de la elección de la terapia (Ou *et al.*, 2023).

La comprensión profunda de las mutaciones específicas y otros cambios genéticos que le confieren resistencia frente al tratamiento es un requerimiento importante para el desarrollo de estrategias terapéuticas mejoradas (Cooper *et al.*, 2022; Pisa & Kapoor, 2020).

La resistencia a los ITKs se clasifica de manera general en dos categorías principales: resistencia intrínseca (o primaria) y resistencia adquirida (Ou *et al.*, 2023).

2.5.1 Resistencia intrínseca

Estos mecanismos de resistencia refieren a la falta de respuesta o progresión tumoral temprana (generalmente en menos de 3 meses) que ocurre sin una respuesta inicial de parte del tumor frente al tratamiento con ITKs (Koulouris *et al.*, 2022; Laface *et al.*, 2023).

Las mutaciones resistentes de novo son alteraciones presentes desde el diagnóstico inicial obtenido mediante la utilización de biomarcadores. Este tipo de mecanismo indica la resistencia previa a ciertos tratamientos dirigidos, es decir, el tumor presenta estas mutaciones sin haber recibido terapia. Es una alteración asociada a la genética de la neoplasia. Por ejemplo, las inserciones en el exón 20 del EGFR en pacientes con NSCLC, que provocan una activación constitutiva del receptor, alterando la unión de ITKs de primera y segunda generación como el gefitinib y erlotinib. Este tipo de mutación representa el 1-10% de todas las mutaciones de EGFR (Miyamura *et al.*, 2025; Koulouris *et al.*, 2022; Laface *et al.*, 2023).

Otro tipo de mutación intrínseca son las alteraciones concurrentes en otros oncogenes. Estas mutaciones coexisten con la mutación principal del tumor, y pueden generar resistencias dirigidas al oncogén inicial (la mutación no está necesariamente en la misma vía). Un ejemplo, son los pacientes con EGFR mutado, que presentan una mutación activadora simultánea de KRAS. Esta coexistencia permite mantener activada la vía MAPK de manera independiente de EGFR. En este caso el empleo de ITKs no resultará beneficioso ya que la señal de proliferación continúa a través de KRAS. (Blakely *et al.*, 2017; Ou *et al.*, 2023).

Por otro lado, pueden existir mutaciones genéticas somáticas que pueden influir sobre la respuesta al tratamiento con ITK, contribuyendo como una resistencia primaria. Un caso particular es una delección en el gen BIM, que codifica una proteína pro-apoptótica, provocando que, a pesar de inhibir el receptor, no se pueda activar la apoptosis por ausencia funcional de BIM, reduciendo la efectividad del ITK (Lee *et al.*, 2015; Ou *et al.*, 2023).

2.5.2 Resistencia Adquirida

Es la pérdida de eficacia tras una exposición y respuesta inicial a un ITK, que se produce por un cambio en el receptor u otros mecanismos celulares relacionados. El

paciente responde inicialmente al tratamiento; pero tras un tiempo de tratamiento las células cancerosas vuelven a proliferar a pesar de la administración del fármaco. Es un fenómeno que en general puede ocurrir por presión selectiva generada por la terapia, en la que las células sensibles mueren y aquellas con mutaciones o mecanismos preexistentes, sobreviven y proliferan y por alteraciones genéticas que adquieren las células que eran sensibles (Schneider *et al.*, 2024; Gomatou *et al.*, 2023).

La heterogeneidad clonal del tumor y los mecanismos adaptativos celulares que poseen, explican la reaparición de la progresión tumoral a pesar de lograr una remisión inicial con el ITK (Dziubanska-Kusibab *et al.*, 2024). Estas mutaciones adquiridas pueden ser dependientes de diana o independientes de diana.

2.5.2.1 Dependientes de la diana

Las resistencias adquiridas dependientes de la diana (on-target) son las que afectan directamente al gen o proteína blanco del ITK, alterando la capacidad del fármaco para unirse o neutralizar la actividad de la diana, de modo que la inhibición farmacológica deja de ser efectiva, aunque el receptor siga siendo el motor oncogénico (Cooper *et al.*, 2022; Dziubanska-Kusibab *et al.*, 2024).

Dentro de este grupo, existen distintos mecanismos relevantes:

- 1) Mutaciones secundarias: Representan el mecanismo de resistencia adquirida más común. Son mutaciones que aparecen después de la mutación oncogénica inicial y remodelan el sitio de unión del inhibidor. Al modificar la conformación del bolsillo catalítico (ATP-binding), el fármaco pierde afinidad por el sitio de unión. Los ejemplos clínicos más conocidos son la mutación T790M en EGFR, responsable de la resistencia a gefitinib o erlotinib, la mutación T315I en BCR-ABL1, que limita la acción de imatinib, y la mutación L1196M en ALK que confiere resistencia a crizotinib. Dentro de ellas, las mutaciones gatekeeper constituyen un subtipo especial, que implica la sustitución de residuos situados en la región bisagra del bolsillo ATP por un aminoácido más voluminoso que provoca impedimento estérico bloqueando la entrada del inhibidor al bolsillo catalítico. Todas las mutaciones gatekeeper son mutaciones del binding site; pero

no todas las binding site afectan específicamente este residuo crítico (Gomatou *et al.*, 2023; Pisa & Kapoor, 2020; He *et al.*, 2021; Romaniello *et al.*, 2025).

De la misma forma, otras variantes estructurales dentro del mismo grupo de mutaciones secundarias incluyen mutaciones covalentes, solvent-front y compuestas, las cuales también representan mecanismos emergentes frente a ITKs de tercera generación. Las covalentes, como la C797S en EGFR, interfieren con la formación del enlace covalente irreversible del fármaco y el residuo diana, impidiendo una unión efectiva (Li *et al.*, 2023; Araki *et al.*, 2023). Las mutaciones solvent-front, como G1202R en ALK, se localizan cerca de la superficie accesible al solvente del bolsillo de unión al ATP, generando cambios conformacionales e impedimentos estéricos reduciendo la afinidad del inhibidor (Shiba-Ishii *et al.*, 2022) (Pan *et al.*, 2021). Las mutaciones compuestas están caracterizadas por la coexistencia de dos o más alteraciones dentro del mismo alelo, como C1156Y+L1190F, que es responsable de la resistencia cruzada a múltiples generaciones de ITKs y que aparecen tras la exposición secuencial a varios inhibidores (Zhu *et al.*, 2021; Koopman *et al.*, 2022; Poei *et al.*, 2024).

- 2) Amplificación del gen diana: La sobreexpresión o amplificación del gen que codifica la diana incrementa la cantidad de proteína diana. Al haber un número de receptores o dianas elevados, la dosis efectiva del ITK no alcanza para bloquear toda la actividad receptorial disponible y la señal proliferativa se mantiene. Puede coexistir con otras alteraciones, obligando a la implementación de estrategias combinadas (Coleman *et al.*, 2021).
- 3) Pérdida de la mutación de resistencia: Es un fenómeno paradójico en algunos escenarios clínicos en donde, tras un tratamiento con ITKs de última generación de amplio alcance (suelen ser formulados para superar resistencias), la mutación secundaria que inicialmente mediaba la resistencia desaparece en la biopsia de progresión. Tras la pérdida de la resistencia, no necesariamente recupera la sensibilidad al fármaco y suele ser acompañada con la aparición de mecanismos off-target. Es decir, el tumor cambia de estrategia, recurriendo a otras rutas alternativas dejando de depender de la mutación, por lo que suele asociarse a

perfiles de resistencias heterogéneos y clínicamente más complejos. Por ejemplo, sucede con mutaciones T790M de EGFR que están bajo tratamiento con osimertinib, ITK de tercera generación (Leonetti *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2020).

2.5.2.2 Independientes de la diana

Estos mecanismos son denominados *off-target*, involucran diferentes mecanismos celulares que permiten la supervivencia celular a pesar de la inhibición del objetivo inicial, sin alterar directamente su estructura o función. Entre estos mecanismos, el más frecuente es la activación de vías alternativas de señalización (*bypass activation pathway*), que permite a la célula mantener la proliferación y supervivencia aun cuando el receptor original está bloqueado. Un ejemplo claro es la activación de oncogenes como KRAS, NRAS, MET o HER2, los cuales reactivan la señal proliferativa a través de cascadas paralelas (Schneider *et al.*, 2024; Cooper *et al.*, 2022; Poei *et al.*, 2024; Tetsuo *et al.*, 2016).

TKI Type	Bypass Activation Pathway	Proportion
Resistance to First- and Second-Generation EGFR TKIs		
	MET gene amplification	5%-22%
	HER2 gene amplification	10%-15%
	AXL activation	~20%
	PIK3CA mutation	2%-3%
	BRAF mutation	~1%
	KRAS mutation	~1%
Resistance to First-Line Treatment with Third-Generation EGFR TKIs		
	MET gene amplification	7%-15%
	HER2 gene amplification	1%-2%
	PIK3CA mutation	7%
	BRAF mutation	3%
	KRAS mutation	3%-4%
Resistance to Second-Line Treatment with Third-Generation EGFR TKIs		
	MET gene amplification	6%-26%
	HER2 gene amplification	3%-5%
	PIK3CA amplification	4%-11%
	BRAF mutation	3%
	KRAS mutation	2%-8%

Figura 6. Mecanismos de resistencia por activación de vías de bypass según el tipo de ITK

Jiang *et al.*, 2024.

Resistance to ALK TKIs		
	EGFR activation	30%-44%
	MET gene amplification	15%
	KIT gene amplification	11%
	PIK3CA mutation	3%
	BRAF mutation	3%
	NRAS mutation	3%
	FGFR2 mutation	3%
Resistance to MET TKIs		
	EGFR amplification	13%
	KRAS mutation or amplification	3%
Resistance to RET TKIs		
	MET gene amplification	15%
	KRAS gene amplification	5%

Figura 7. Mecanismos de resistencia por activación de vías de bypass según el tipo de ITK

Jiang *et al.*, 2024.

Otro mecanismo relevante es el eflujo de fármacos, mediado por bombas de resistencia como la P-glicoproteína (MDR1), un transportador de membrana dependiente de ATP que expulsa una amplia variedad de compuestos citotóxicos del interior de la célula, en éste caso los ITK, un mecanismo similar al que ocurre en la resistencia bacteriana a antibióticos, reduciendo su concentración efectiva y por ende, comprometiendo su actividad (Álvarez-Carrasco *et al.*, 2025; Bertoli *et al.*, 2022; Waghray & Zhang, 2017).

Además, pueden producirse transformaciones histológicas o fenotípicas como vía de escape. Por ejemplo, un adenocarcinoma de pulmón ALK positivo puede adquirir características de otros subtipos tumorales, como carcinoma de células pequeñas (neuroendocrino) o carcinoma escamoso, e incluso experimentar una transición epitelio-mesenquimal (EMT), un cambio que le confiere resistencia a inhibidores específicos del receptor original (Meador & Piotrowska, 2023). Otro caso común es, un adenocarcinoma de pulmón con mutación EGFR puede diferenciarse hacia un carcinoma de células pequeñas, eludiendo la inhibición inicial. Estudios recientes identificaron esta transformación como un mecanismo de escape en aproximadamente el 15% de los pacientes con NSCLC que inicialmente respondieron al ITK (Zeng *et al.*, 2023; Catania *et al.*, 2025) (Figura 8).

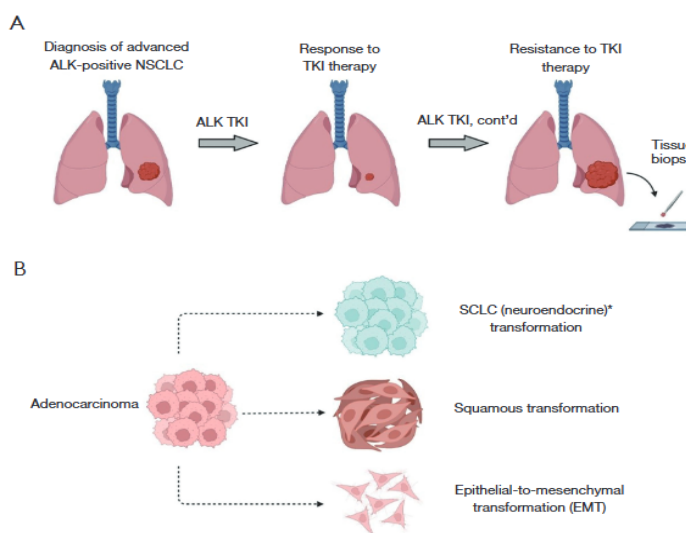


Figura 8. Mecanismos de resistencia en cáncer de pulmón ALK positivo mediante transformaciones histológicas o fenotípicas, incluyendo carcinoma de células pequeñas, escamoso y EMT

El microambiente tumoral también juega un papel importante en la resistencia off-target, ya que se sabe que promueve la secreción de factores de crecimiento y citoquinas, produce hipoxia e induce factores angiogénicos, así como la interacción con células estromales, proporcionando señales protectoras que le permiten al tumor seguir creciendo incluso en presencia de ITK, demostrado que, aunque los receptores estén inhibidos, la célula tumoral puede recibir “ayuda” externa para mantener la supervivencia en su progresión (Yang *et al.*, 2024; Jiang *et al.*, 2020) (Figura 9).

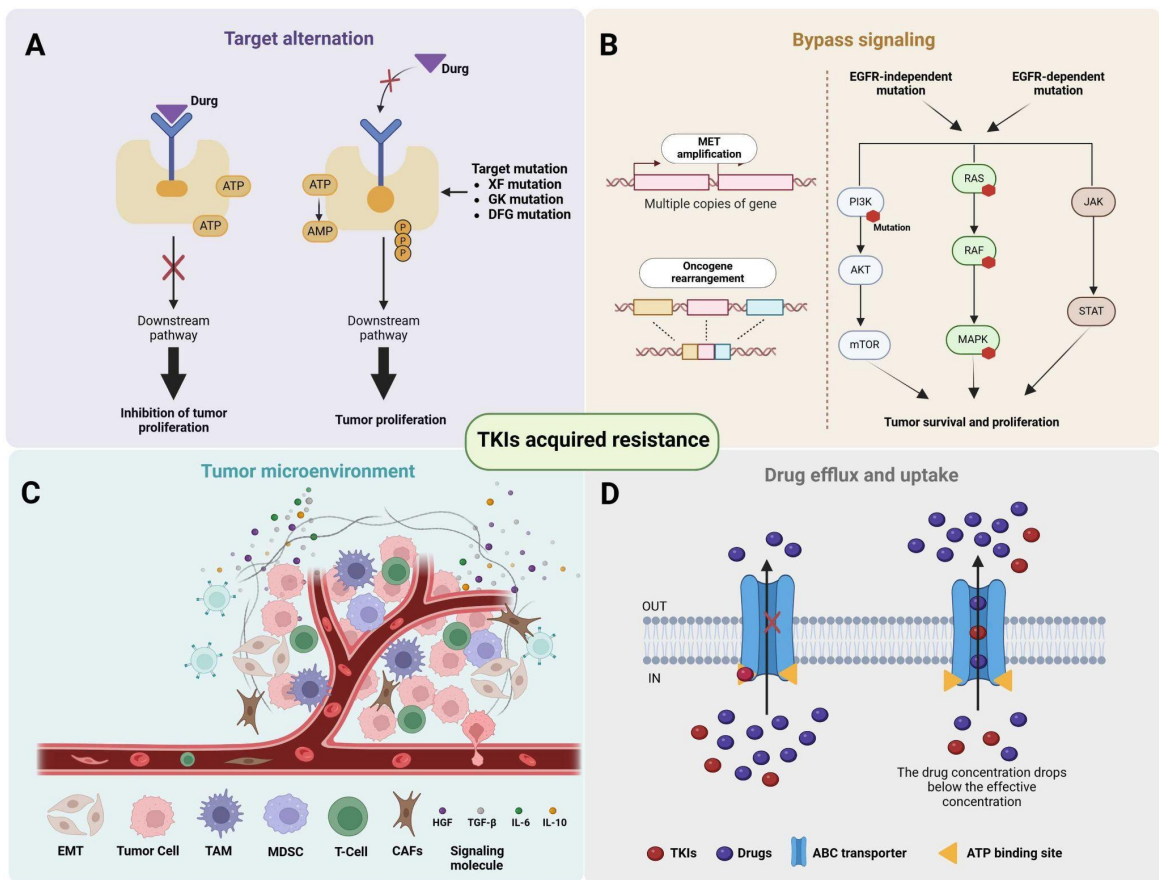


Figura 9. Mecanismos de resistencia adquirida a los ITK

A) Resistencia adquirida debido a mutaciones diana. (B) Resistencia adquirida por vías de señalización distintas. (C) Impacto del microambiente tumoral. (D) Eflujo de fármacos. Wu *et al.*, 2025.

2.6 Estrategias terapéuticas alternativas o complementarias

El desarrollo de la resistencia adquirida a los ITKs luego de un intento inicial de tratamiento, representa el principal desafío en la oncología de precisión. Es importante

desarrollar estrategias para poder superar estos mecanismos de resistencia que favorecen la progresión de la enfermedad (Wu *et al.*, 2025; Yang *et al.*, 2022).

La implementación de terapias de rescate requiere una identificación precisa del mecanismo de resistencia (biomarcadores de resistencia), haciendo necesario en la clínica la repetición constante de biopsias líquidas u otros métodos al momento de la progresión, para que el nuevo tratamiento se base en el perfil genético evolutivo del tumor (Kilgour *et al.*, 2020; Iacovino *et al.*, 2020).

2.6.1 Estrategias en NSCLC

Como antes se mencionó, la mutación T790M es la principal responsable del fracaso terapéutico. Afecta a ITKs de primera (Gefitinib, Erlotinib) y segunda generación (Afatinib). Para superar esta resistencia se desarrolló el Osimertinib, inhibidor de tercera generación, que se dirige específicamente hacia T790M, mostrando mayor selectividad por células tumorales y menor toxicidad por células normales, lo que lo convirtió en tratamiento de primera línea por su efectividad inicial (Yang *et al.*, 2022; Laface *et al.*, 2023).

Los pacientes tratados con Osimertinib, tienen respuestas más duraderas que tratamientos con otras generaciones. Sin embargo, con el tiempo presentan mecanismos de resistencia heterogéneos y complejos. Pueden ser on-target como la mutación C797S y varios off-target, tales como la amplificación de otros receptores de quinasa (MET o HER2), o incluso transformaciones histológicas. Frente a esto se está buscando desarrollar inhibidores de cuarta generación capaces de bloquear las variantes C797S y T790M simultáneamente, los cuales se encuentran en evaluación clínica temprana (Passaro *et al.*, 2021; Nicos *et al.*, 2025; Liao *et al.*, 2025).

En los casos en donde la resistencia surge por activación de vías de escape, se han desarrollado estrategias combinadas basadas en biomarcadores. Ensayos clínicos como ORCHARD y SAVANNAH investigan la eficacia de Osimertinib en combinación con inhibidores de MET como Savolitinib o Tepotinib. Otra estrategia es la combinación de ITKs de distintas generaciones como la administración conjunta de Osimertinib con Gefitinib, Erlotinib o Afatinib para restaurar la sensibilidad (Passaro *et al.*, 2021; Wu *et al.*, 2025).

Una estrategia emergente es la terapia combinada de los ITKs, junto con inhibidores de MEK, inmunoterapia, o quimioterapia, buscando bloquear rutas de escape y mejorar la respuesta clínica, incluso como prevención de resistencia como la combinación de Osimertinib y Bevacizumab (Passaro *et al.*, 2021; He *et al.*, 2021).

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la combinación de Osimertinib con quimioterapia basada en platino (Pemetrexed y un agente de platino) busca eliminar subclones tumorales resistentes o con mutaciones distintas, que surgieron bajo la presión del ITK, volviendolos sensibles nuevamente, siendo crucial en la progresión mediada por transformación histológica o la activación de múltiples vías de escape (AEMPS, 2025).

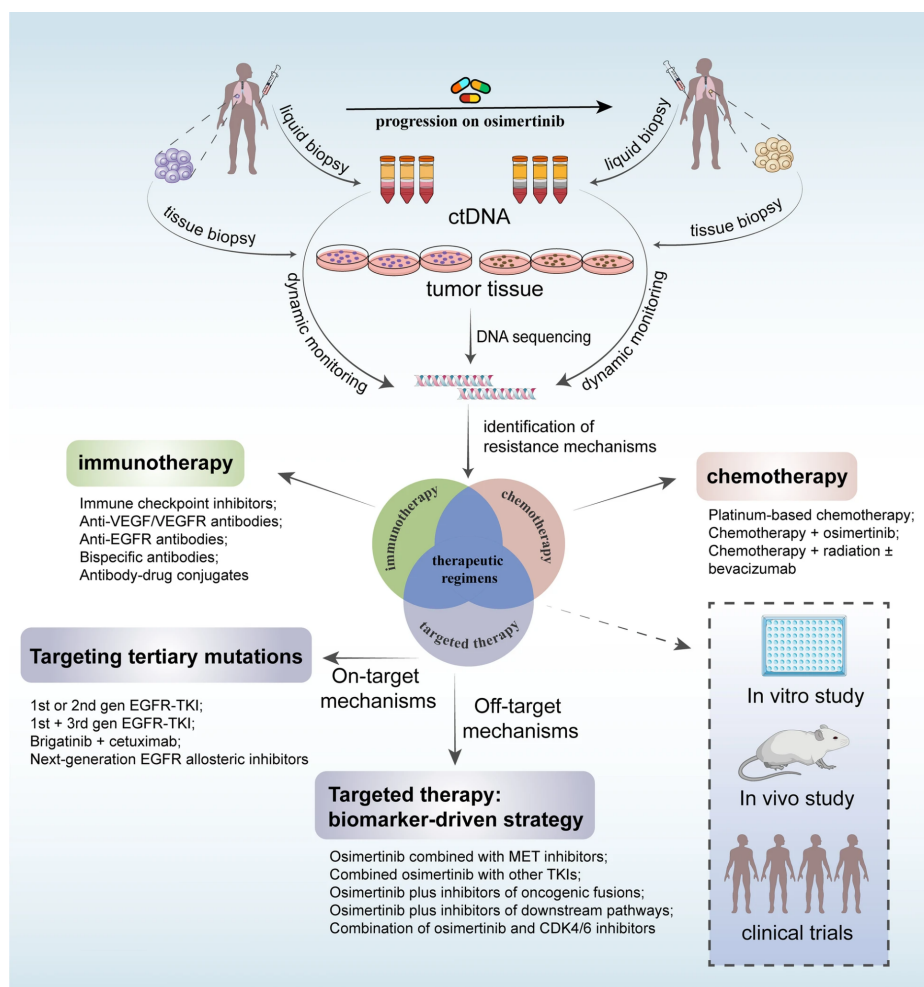


Figura 10. Estrategias terapéuticas para pacientes con NSCLC con mutación del EGFR y resistencia al osimertinib

2.6.2 Estrategias en Melanoma (mutación BRAF)

La vía de señalización MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) es central en la patogénesis del melanoma mutado BRAF, cuando se administra monoterapia, desarrolla rápidamente resistencia downstream o sobreexpresión de MEK (Tian & Guo, 2020; Paton *et al.*, 2020).

Para contrarrestar este fenómeno, se implementa la terapia de doble bloqueo, combinando inhibidores de BRAF con inhibidores de MEK (por ejemplo, dabrafenib + trametinib), mejorando la eficacia y retrasando la resistencia al bloquear múltiples pasos en simultáneo. Se exploran combinaciones más potentes, como inhibidores de RAF de segunda generación con un inhibidor de MEK estándar (Proietti *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2021).

Debido a la aparición de resistencias incluso con el doble bloqueo, la segunda línea de tratamiento en estos pacientes está dirigida a la implementación de inmunoterapia, principalmente con inhibidores de puntos de control (ICI) (Idris *et al.*, 2025; Liu *et al.*, 2021).

2.6.3 Estrategias en CCR

La resistencia a los ITK antiangiogénicos para cáncer en células renales, mejora con la integración temprana de la inmunoterapia. La estrategia sinérgica entre un ITK anti-VEGF y un anticuerpo monoclonal de la clase de inhibidores de puntos de control, específicamente la combinación de Axitinib con Pembrolizumab (Rini *et al.* 2025; Sociedad Española de Oncología Médica, 2019; Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, 2022).

La alta efectividad de esta combinación se explica por la sinergia biológica entre el ITK y el ICI, en donde el ITK actúa como un potente agente inmunomodulador, ya que VEGF está involucrado en la angiogénesis y promueve un microambiente inmunosupresor tumoral al reclutar células mieloides supresoras y células T reguladoras. El bloqueo de VEGF normaliza la vasculatura tumoral y reduce la infiltración de estas células inmunosupresoras, permitiendo que el anticuerpo

monoclonal ejerza su función activadora de células T de manera mucho más eficiente (Almeida *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2024).

2.6.4 Estrategias en LMC

En la LMC, la resistencia a los ITKs dirigidos a BCR-ABL1 se aborda mediante un enfoque dual que incluye la secuenciación de ITKs de distinta potencia y la gestión farmacológica de toxicidad. El principal mecanismo de resistencia on-target en LMC es la aparición de mutaciones T315I, que confieren resistencia a la mayoría de los ITKs de primera y segunda generación. El desarrollo de Ponatinib, un ITK de tercera generación, fue específico para superar esta mutación, convirtiéndose en el tratamiento de elección en este contexto (Kubota, 2025; Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2020).

A diferencia de los tumores sólidos, donde la resistencia está dominada por la reactivación de vías de señalización, en la LMC, una causa significativa de falla terapéutica a largo plazo es la resistencia funcional mediada por la toxicidad. Los ITKs más potentes tienen un perfil de toxicidad, que, aunque controlable, lleva frecuentemente a interrupciones del tratamiento o reducciones de las dosis no planificadas, lo que a largo plazo limita la eficacia en términos de supervivencia, ya que una terapia mantenida sin interrupciones es fundamental para lograr una respuesta molecular profunda y duradera (Smit *et al.*, 2025; Chen *et al.*, 2025; Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2020).

Para contrarrestar esta resistencia funcional, la estrategia más efectiva es la escalación de dosis una vez alcanzada la respuesta molecular mayor. Por ejemplo, se recomienda que un tratamiento inicial con dosis menores a 50 mg/día con Dasatinib para mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad (posible derrame pleural) o la reducción progresiva del Ponatinib hasta 15 mg/día una vez que se alcanza la respuesta (dosis iniciales de 45 mg/día), para disminuir los riesgos cardiovasculares asociados sin comprometer la respuesta al tratamiento (Chen *et al.*, 2025; Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, 2020).

Tabla 1. Resumen de terapias alternativas frente a resistencia a ITKs

Tipo de cáncer	Mecanismo principal de resistencia	Estrategia terapéutica	Ejemplos/Fármacos
NSCLC (mutación EGFR)	Mutación T790M (on-target) y vías de escape (off-target: MET, HER2, histológicas)	ITKs 3 ^{ra} generación	Osimertinib
		ITKs de 4 ^{ta} generación (en evaluación)	Savolitinib Tepotinib
		ITK + inhibidor de MET	Gefitinib+Osimertinib Bevacizumab/quimioterapia con platino+Osimertinib
		ITK+ MET / inmunoterapia / quimioterapia	
Melanoma (mutación BRAF)	Resistencia downstream por sobreexpresión de MEK	Terapia de doble bloqueo	Dabrafenib+Trametinib
		Inhibidores RAF de 2 ^{da} generación + MEK	
		ITK + ICI	
Cáncer de Células Renales (CCR)	Microambiente tumoral inmunosupresor mediado por VEGF	Integración temprana de inmunoterapia	Axitinib+Pembrolizumab
		ITK anti-VEGF + ICI	
Leucemia Mieloide Crónica (LMC)	Mutación T315I (on-target) y funcional por toxicidad	Secuenciación de ITKs de distinta potencia	Ponatinib Dasatinib
		Escalación de dosis una vez alcanzada la RMM	

2.7 Disponibilidad y acceso en Argentina

En Argentina, el acceso a los ITKs como Imatinib, Osimertinib, Crizotinib, y combinaciones como Dabrafenib/Trametinib está generalmente garantizado por el marco regulatorio que obliga a las obras sociales, prepagas y el PAMI a cubrir con los tratamientos oncológicos bajo el Programa Médico Obligatorio (PMO), siempre y cuando sigan con los protocolos aprobados por la autoridad de aplicación (Resolución 310/2004), la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (Amparando Salud, 2025; Instituto de Obra Médico Asistencial, s.f.; Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados, s.f.). Por ejemplo, la Disposición ANMAT N° 1107/2022 autoriza la nueva indicación de Tagrisso® (Osimertinib) para el tratamiento adyuvante de NSCLC en pacientes con mutaciones específicas en EGFR (ANMAT, 2022).

El PMO es una norma establecida y ampliada por última vez en 2004, mientras que los ITKs son productos de investigaciones médicas y tecnológicas posteriores a esa fecha, entonces la desactualización normativa permite que las entidades de salud intenten modificar la prescripción por un medicamento de menor valor o negarse a cubrirlo inicialmente, lo que genera tensión inherente en el sistema (Amparando Salud, 2025).

En el ámbito público, el acceso también es posible. Requiere una gestión administrativa rigurosa y exhaustiva, debido al alto costo que presentan estos medicamentos y de la precisión del análisis para hacer una correcta prescripción y a su vez, justificar el tratamiento. En determinados casos, como en el régimen de acceso de excepción a medicamentos no registrados (RAEM-NR, Disposición E 10874/2017), se exige receta firmada, resumen de historia clínica, declaración jurada del médico tratante y otros documentos justificativos (ANMAT, 2017). La Dirección Nacional de Asistencia Directa y Compensatoria (DINADIC) es el mecanismo diseñado para proporcionar medicamentos de alto costo a la población que carece de seguridad social (Ministerio de Salud de la Nación, 2025).

En general, la solicitud de estos tratamientos requiere diagnóstico histopatológico, estudios de estadificación, presencia de biomarcador para elegibilidad del paciente, ficha oncológica o formulario de medicamento con vía de excepción con

dosis específica, objetivo terapéutico y diagnóstico, firmado por el especialista y el farmacéutico responsable, para ser enviado a acción social para formular el pedido del fármaco bajo los datos del paciente.

Tabla 2. Tabla de precios aproximados en Argentina de los ITKs más relevantes para cada tipo de receptor. (Alfabeta, 2025).

Tipo de Receptor	Fármaco	Precio Aproximado en Argentina
BCR-ABL1	Imatinib	100 mg x 60 comp. \$3.537.442 400 mg x 30 comp. \$7.075.885
	Ponatinib	15 mg x 30 comp. \$16.204.350 45 mg x 30 comp. \$28.032.368
	Asciminib (importado)	20 mg x 60 comp. \$14.744.264 40 mg x 60 comp. \$14.744.264
EGFR	Gefitinib	250 mg x 30 comp. \$7.353.372
	Erlotinib	100 mg x 30 comp. \$7.578.023 150 mg x 30 comp. \$8.682.280 25 mg x 30 comp. \$2.337.450
	Afatinib	20 mg x 28 comp. \$13.590.055 40 mg x 28 comp. \$14.740.520
	Osimertinib (importado)	40 mg x 30 comp. \$19.018.541 80 mg x 30 comp. \$19.018.541
ALK	Crizotinib	200 mg x 60 caps. \$15.842.938
	Alectinib (importado)	150 mg x 224 caps. \$17.596.071
	Lorlatinib (importado)	100 mg x 30 comp. \$18.916.601 25mg x 30 comp. \$6.305.533
VEGF	Sorafenib	200 mg x 112 comp. \$12.031.857
BRAF/MEK	Vemurafenib (importado)	240 mg x 56 comp. \$5.802.314
	Dabrafenib (importado)	50 mg x 28 caps. \$3.668.676 75 mg x 28 caps. \$5.503.009

	Trametinib (importado)	0,5 mg x 30 comp. \$3.062.656 2 mf x 30 comp. \$12.250.627
--	------------------------	---

3. DISCUSIÓN

La aparición de los ITK marcó un punto de inflexión en el tratamiento oncológico, al permitir el paso de terapias citotóxicas inespecíficas a estrategias dirigidas hacia alteraciones moleculares puntuales, responsables del crecimiento tumoral. Es un cambio de paradigma que consolidó el abordaje terapéutico más racional, con mayor eficacia y una toxicidad sistémica significativamente menor, sentando las bases de la medicina de precisión en oncología.

Los estudios revisados destacan el papel central de los receptores tirosina quinasa en la regulación del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular. El impacto clínico de estos fármacos es especialmente significativo en neoplasias con una alteración molecular bien definida, como el gen de fusión BCR-ABL1 en LMC o las mutaciones activadoras del EGFR y fusiones ALK en el NSCLC. En tales casos, fármacos como el Imatinib, Osimertinib o Crizotinib han demostrado respuestas objetivas prolongadas y supervivencias libres de progresión superiores a las alcanzadas con la quimioterapia estándar. Además, los eventos adversos asociados al uso sostenido de estos fármacos suelen ser leves o moderados y, en la mayoría de los casos, manejables mediante ajustes de dosis o suspensión temporal del tratamiento.

Los biomarcadores moleculares se consolidan como herramientas clave para la selección y seguimiento de pacientes, permitiendo identificar aquellos con mayor probabilidad de respuesta y detectar precozmente la aparición de resistencia. La incorporación de metodologías como NGS y biopsia líquida fortalece este enfoque al posibilitar el monitoreo continuo de la evolución genética tumoral, la monitorización de la respuesta terapéutica y la toma de decisiones más precisa. De esta forma se evita el emplear excesos de dosis, el uso de terapias inadecuadas y se reduce la aparición de eventos adversos prevenibles.

No obstante, la eficacia de estas terapias se ve limitada por la aparición de resistencia tumoral, tanto intrínseca como adquirida. La literatura coincide en que la

presión selectiva de estos fármacos sobre un tumor genéticamente heterogéneo favorece la emergencia de clones resistentes, lo que hace necesario un enfoque terapéutico dinámico. La comprensión de estos mecanismos, es esencial en el desarrollo de ITK de nuevas generaciones o la combinación de terapias alternativas junto a inmunoterapia o quimioterapia, para superarlas. Sin embargo, existen algunas discrepancias entre estudios sobre la frecuencia y el impacto clínico de determinadas mutaciones de escape, como C797S en el contexto del uso de Osimertinib, lo que pone en manifiesto la necesidad de investigaciones más amplias y estandarizadas. A su vez, los altos costos, la variabilidad en la disponibilidad de pruebas moleculares, y las diferencias regulatorias entre países limitan la aplicabilidad de las estrategias más avanzadas fuera de entornos de alta complejidad.

La principal brecha en la práctica clínica en Latinoamérica no suele ser la negación total del fármaco aprobado, sino la disponibilidad oportuna de las herramientas diagnósticas necesarias de alta sensibilidad, volviéndolo un proceso lento y más complejo, reduciendo de esta forma ciertos beneficios a la medicina de precisión.

Por lo tanto, aunque los avances observados en este trabajo confirman el enorme potencial de los ITK, persisten algunos interrogantes clínicos y científicos sobre cómo abordar de manera más eficaz la resistencia y el acceso a las terapias, debiendo orientar de forma más exhaustiva investigaciones futuras a nuevos inhibidores o combinaciones racionales con inmunoterapia o quimioterapia, capaces de anticipar la evolución molecular de tumor.

La correcta aplicación de estas terapias depende de profesionales capaces de interpretar perfiles genómicos, comprender la base molecular de las resistencias y articular estos conocimientos con las realidades regulatorias de cada sistema sanitario. Solo mediante la integración, el trabajo multidisciplinario, la constante investigación y la preparación en cada área competente, es posible que la medicina de precisión sea práctica accesible y sostenible para mejorar la calidad de vida de pacientes con cáncer.

4. CONCLUSIONES

El trabajo realizado permitió caracterizar los ITKs como agentes terapéuticos efectivos que actúan mediante bloqueo selectivo, siendo el futuro del tratamiento oncológico. Además, demostró que no sólo representan un avance farmacológico en la actualidad, sino también un cambio conceptual en la forma de abordar las neoplasias.

Demostraron particular eficacia en neoplasias caracterizadas por alteraciones moleculares específicas como la LMC (BCR-ABL1), NSCLC (EGFR y ALK positivo), melanoma (con mutaciones BRAF), y en terapias combinadas para CCR (con sobreexpresión de VEGF).

El análisis evidenció la importancia de la detección de biomarcadores moleculares, ya que la terapia se orienta hacia estrategias secuenciales, combinadas e individualizadas, basadas en la biología molecular de cada tipo tumoral, permitiendo evaluar a lo largo de todo el tratamiento la eficacia del ITK y anticipar la progresión tumoral o la aparición de resistencia.

Sin embargo, la resistencia tumoral sigue siendo el límite natural de cada estrategia, principalmente las resistencias adquiridas luego de un tratamiento inicial con un ITK. Aunque lejos de invalidar los avances, reafirma la necesidad de sostener la investigación constante que acompañe la evolución tumoral con la innovación terapéutica.

En este contexto, las nuevas generaciones de ITK, la escalación de dosis y las combinaciones con inmunoterapia aparecen como caminos prometedores. Sin embargo, requieren investigación y desarrollo continuo para detectar y contrarrestar los mecanismos de resistencia.

5. BIBLIOGRAFÍA

ADATTINI, J. A.; GROSS, A. S.; DOO, N. W.; MCLACHLAN, A. J. Real-world efficacy and safety outcomes of imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia: An Australian experience. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2022, vol. 10, 5, e01005.

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT). Disposición E 10874/2017: Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM-NR). Boletín Oficial. Disponible en:

<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-10874-2017-285731>

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT). Disposición N° 1107/2022: Aprobación de nueva indicación para la especialidad medicinal Tagrisso® (osimertinib), 2022. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/febrero_2022/Dispo_1107-22.pdf

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT). Nuevo Instructivo RAEM, 2017. Disponible en: https://www.anmat.gob.ar/webanmat/formularios/ComercioExterior/Nuevo_instructivo_RAEM_2017.pdf

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de osimertinib (Tagrisso®) en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutaciones activadoras de EGFR. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-332-tagrisso-osimertinib.pdf>

ALDOUGHAIM, M.; ALSUHEBANY, N.; ALZHRANI, M.; ALQAHTANI, T.; ALGHAMDI, S.; BADRELDIN, H.; AL ALSHAYKH, H. Cancer biomarkers and

precision oncology: A review of recent trends and innovations. Clinical Medicine Insights: Oncology, 2024, vol. 18, 11795549241298541.

ALFABETA. Precio/SRV, 2025. Disponible en: <https://www.alfabeta.net/precio/srv>

ALMEIDA, P. E.; MAK, J.; HERNÁNDEZ, G.; JESUDASON, R.; HERAULT, A.; JAVINAL, V.; BORNEO, J.; KIM, J. M.; WALSH, K. B. Anti-VEGF Treatment Enhances CD8⁺ T-cell Antitumor Activity by Amplifying Hypoxia. Cancer Immunology Research, 2020, vol 8, 6, p. 806-818.

ALVAREZ-CARRASCO, P.; MORALES-VILLAMIL, F.; BERNAL, C. M. P-Glycoprotein as a Therapeutic Target in Hematological Malignancies: A challenge to Overcome. International Journal of Molecular Science, 2025, vol. 26, 10, 4701.

ALVAREZ-GARCIA, V.; BARTOS, C.; KERAITE, I.; TRIVEDI, U.; BRENNAN, P. M.; KERSAUDY-KERHOAS, M.; GHARBI, K.; OIKONOMIDOU, O.; LESLIE, N. R. A simple and robust real-time qPCR method for the detection of PIK3CA mutations. Scientific Reports, 2018, vol. 8, 1, 4290.

AMPARANDO SALUD. Medicamentos oncológicos: cobertura obligatoria en obras sociales y prepagas, 2025. Disponible en: <https://amparandosalud.com.ar/medicamentos-oncologicos-cobertura-obligatoria-obras-sociales-prepagas/>

ARAKI, T.; KANDA, S.; HORINOUCI, H.; OHE, Y. Current treatment strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: from first line to beyond osimertinib resistance. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2023, vol 53, 7, p. 547-561.

BERTOLI, E.; DE CARLO, E.; DEL CONTE, A.; STANZIONE, B.; REVELANT, A.; FASSETTA, K.; SPINA, M.; BEARZ, A. Acquired Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: How Do We Overcome It?. International Journal of Molecular Sciences, 2022, vol. 23, 6936.

BLAKELY, C. M.; WATKINS, T. B. K.; WU, W.; GINI, B.; CHABON, J. J.; MCCOACH, C. E.; MCGRANAHAN, N.; WILSON, G. A.; BIRKBAK, N. J.; OLIVAS, V. R.; ROTOW, J.; MAYNARD, A.; WANG, V.; GUBENS, M. A.; BANKS,

K. C.; LANMAN, R. B.; CAULIN, A. F.; ST JOHN, J.; CORDERO, A. R.; GIANNIKOPOULOS, P.; SIMMONS, A. D.; MACK, P. C.; GANDARA, D. R.; HUSAIN, H.; DOEBELE, R. C.; RIESS, J. W.; DIEHN, M.; SWANTON, C.; BIVONA, T. G. Evolution and clinical impact of co-occurring genetic alterations in advanced-stage EGFR-mutant lung cancers. *Nature Genetics*, 2017, vol. 49, 12, p.1693-1704.

BOLLAG, G.; TSAI, J.; ZHANG, J.; ZHANG, C.; IBRAHIM, P.; NOLOP, K.; HIRTH, P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2012, vol. 11, 11, p. 873–886.

BRAY, F.; LAVERSANNE, M.; WEIDERPASS, E.; SOERJOMATARAM, I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Journal of the American Cancer Society*, 2021, vol. 127, no 16, p. 3029–3030.

BREASTCANCER. Análisis de inmunohistoquímica. 2024, 2 enero. Disponible en:
<https://www.breastcancer.org/es/pruebas-deteccion/analisis-inmunohistoquimica-i-hq>

CAMACHO-SÁNCHEZ, M.; LEANDRO-VARGAS, L. A.; MENDOZA-SALAS, M.; MEZA-GUTIÉRREZ, N.; MONTERO-ZÚÑIGA, F. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Revista Tecnología En Marcha*, 2023.

CAMARDA, N. D.; LU, Q.; MEOLA, D. M.; MAN, J. J.; SONG, Z.; TRAVERS, R. J.; LOPEZ, K. E.; POWERS, S. N.; PAPANASTASIOU, M.; DERUFF, K. C.; MULLAHO, J.; EGRI, S. B.; DAVISON, D.; SEBASTIANI, P.; EBLE, S. T.; BUCHSBAUM, R. J.; HUGGINS, G. S.; LONDON, C. A.; JAFFE, J. D.; UPSHAW, J. N.; YANG, V. K.; JAFFE, I. Z. Identifying Mitigating Strategies for Endothelial Cell Dysfunction and Hypertension in Response to VEGF Receptor Inhibitors. *Clinical Science (London, England)*, 2024, vol. 138, 18, p. 1131-1150.

CATANIA, C.; LIU, S. V.; GARASSINO, M.; DELMONTE, A.; SCOTTI, V.; CAPPUZZO, F.; GENOVA, C.; RUSSO A.; RUSSANO, M.; BENNATI, C.; COLANTONIO I.; MARTINI, S.; PINO, M.; CONFORTI, F.; PALA, L.; MINUTI, G.; CITARELLA, F.; OLMETTO, E.; ESPOSITO, A.; CASCETTA, P.; DI LELLO, A.; DE PAS, T. Correlation between treatments and outcomes of patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer that transitioned into small-cell lung cancer: an international retrospective study. *ESMO Open*, 2025, vol. 10, 1, e001195.

CHAPMAN, P. B.; HAUSCHILD, A.; ROBERT, C.; HAANEN, J. B.; ASCIERTO, P.; LARKIN, J.; DUMMER, R.; GARBE, C.; TESTORI, A.; MAIO, M.; HOGG, D.; LORIGAN, P.; LEBBE, C.; JOUARY, T.; SCHADENDORF, D.; RIBAS, A.; O'DAY, S. J.; SOSMAN, J. A.; KIRKWOOD, J. M.; ... MCARTHUR, G. A. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 364, 26, p. 2507–2516.

CHEN, J.; ZHU, Y.; ZHAO, Y.; GUO, N.; YAO, Y.; LUO, X.; HUANG, L. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2025, vol. 17, p. 211-225.

CHEN, S.; MARCELLA, E.; SUSANTO, B.; TANDIONO, J.; HERIYANTO, R.; WIJOVI, F.; TANCHERLA, A.; KURNIAWAN, A. 151P Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for advanced NSCLC with EGFR-positive mutation patients: A systematic review. *Journal of Thoracic Oncology*, 2021, vol. 16, 4, S779–S780.

COLEMAN, N.; HONG, L.; ZHANG, J.; HEYMACH, J.; HONG, D.; LE, X. Beyond epidermal growth factor receptor: MET amplification a general resistance driver to targeted therapy in oncogene-driven non-small-cell lung cancer. *Science Translational Medicine*, vol. 13, 607, eabg75578.

COMBAREL, D.; DOUSSET, L.; BOUCHET, S.; FERRER, F.; TETU, P.; LEBBE, C.; CICCOLINI, J.; MEYER, N.; PACI, A. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization - Part I. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2024, vol. 199, 104384.

COLOMER, R.; MIRANDA, J.; ROMERO-LAORDEN, N.; HORNEDO, J.; GONZALEZ-CORTIJO, L.; MOUROND, S.; BUENO, M. J.; MONDEJAR, R.; QUINTELA-FANDINO, M. Usefulness and real-world outcomes of next generation sequencing testing in patients with cancer: An observational study on the impact of selection based on clinical judgement. *The Lancet*, 2023, vol. 60, 102029.

COOPER, A. J.; SEQUIST, L. V.; LIN, J. J. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2022, vol. 19, 8, p. 499-514.

COSTOYA, J. A. Receptores con actividad tirosina-quinasa. En: *Endocrinología*. Arce, V. M.; Catalina, P. F.; Mallo, F. (Eds.). Universidad de Compostela, Universidad de Vigo, 2006, p. 44-48.

DEHKHODA, F.; LEE, C. M. M.; MEDINA, J.; BROOKS, A. J. The growth hormone receptor: mechanism of receptor activation, cell signaling, and physiological aspects. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, vol. 9.

DU, Z.; LOVLY, C. M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Molecular Cancer*, 2018, vol. 17, art. 58.

DZIUBANSKA-KUSIBAB, P. J.; NEVEDOMSKAYA, E.; HAENDLER, B. Preclinical Anticipation of On- and Off-Target Resistance Mechanisms to Anti-Cancer Drugs: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, vol. 25, 2, 705.

EBRAHIMI, N.; FARDI, E.; GHADERI, H.; PALIZDAR, S.; KHORRAM, R.; VAFADAR, R.; GHANAATIAN, M.; REZAEI-TAZANGI, F.; BAZIYAR, P.; AHMADI, A.; HAAMBLIN, M. R.; AREF, A. R. Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023, vol. 80, art. 180.

EINAGA, N.; YOSHIDA, A.; NODA, H.; SUEMITSU, M.; NAKAYAMA, Y.; SAKURADA, A.; KAWAJI, Y.; YAMAGUCHI, H.; SASAKI, Y.; TOKINO, T.; ESUMI, M. Assessment of the quality of DNA from various formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissues and the use of this DNA for next-generation

sequencing (NGS) with no artifactual mutation. PLoS ONE, 2017, vol. 12, 5, e0176280.

FERRER, F.; TETU, P.; DOUSSET, L.; LEBBE, C.; CICCOLINI, J.; COMBAREL, D.; MEYER, N.; PACI, A.; BOUCHET, S. Tyrosine kinase inhibitors in cancers: Treatment optimization - Part II. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2024, vol. 200.

FU, K.; XIE, F.; WANG, F.; FU, W. Therapeutic strategies for EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with osimertinib resistance. Journal of Hematology and Oncology, 2022, vol. 15, 173.

GARBE, C.; EIGENTLER, T. K. Vemurafenib. Recent Results in Cancer Research, 2018, p. 77–89.

GHALEHBANDI, S.; YUZUGULEN, J.; PRANJOL, M. Z. I.; POURGHOLAMI, M. H. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. Eur J Pharmacol, 2023, vol 949.

GOBIERNO DE LA NACIÓN ARGENTINA, MINISTERIO DE SALUD. Resolución 310/2004: Modificación de la Resolución N° 201/2002, Programa Médico Obligatorio (PMO), 2004. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-310-2004-94218>

GOMATOU, G.; SYRIGOS, N.; KOTTEAS, E. Osimertinib Resistance: Molecular Mechanisms and Emerging Treatment Options. Cancers, 2023, vol. 15, 841.

GOMEZ, J. A. Vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors Novel mechanisms, predictors of hypertension and management strategies. American Heart Journal Plus, 2022, vol. 17, 100144.

GUO, Y.; SONG, J.; WANG, Y.; HUANG, L.; SUN, L.; ZHAO, J.; ZHANG, S.; JING, W.; MA, J.; HAN, C. Concurrent genetic alterations and other biomarkers predict treatment efficacy of EGFR-TKIs in EGFR-mutant non-small cell lung cancer: A review. Frontiers in Oncology, 2020, vol. 10, 610923.

HE, J.; HUANG, Z.; HAN, L.; GONG, Y.; XIE, C. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 2021, vol. 59, 5, 90.

HOCHHAUS, A.; KIM, D.; CORTES, J. E.; SASAKI, K.; MAURO, M. J.; HUGHES, T. P.; BRECCIA, M.; TALPAZ, M.; MINAMI, H.; GOH, Y. T.; DEANGELO, D. J.; LANG, F.; OTTMANN, O.; HEINRICH, M. C.; DE SORIA, V. G. G.; COUTRE, P. L.; SANCHEZ-OLLE, G.; CAO, M.; POGNAN, N.; ... REA, D. Asciminib monotherapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase without BCR: ABL1T315I treated with at least 2 prior TKIs: Phase 1 final results. *Leukemia*, 2025.

HOLDERFIELD, M.; NAGEL, T. E.; STUART, D. D. Mechanism and consequences of RAF kinase activation by small-molecule inhibitors. *British Journal of Cancer*, 2014, vol. 111, 4, p. 640–645.

HUSSAIN, M. R. M.; BAIG, M.; MOHAMOUD, H. S. A.; ULHAQ, Z.; HOESSLI, D. C.; KHOGEER, G. S.; AL-SAYED, R. R.; AL-AAMA, J. Y. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2014, vol. 22, 4, p. 359–373.

IACOVINO, M.; CIARAMELLA, V.; PARAGLIOLA, F.; SUARATO, G.; BUSIELLO, G.; SPARANO, F. Use of liquid biopsy in monitoring therapeutic resistance in EGFR oncogene addicted NSCLC. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, 2020, vol.1, p. 391-400.

IDRIS, O. A.; SHEBRIN, A.; JAWAD, A.; PACIONE, S. C.; HAJ, D.; BZIZI, H.; AHMEDFIQI, Y. O.; JAHROMI, B. S.; DELEON, N.; ZHANG, T.; HUNT, A.; LEWIS, R. M.; WESTGATE, D. Breaking barriers: Pembrolizumab's role in overcoming targeted therapy resistance in BRAF-mutant melanoma. *Clinical Surgical Oncology*, 2025, vol. 4, 3, 100095.

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD CLÍNICA Y SANITARIA. Pembrolizumab en pacientes con carcinoma renal de células claras (informe de respuesta rápida n°897). Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2022. Disponible

en:

<https://ets.iecs.org.ar/storage/4607/IRR-897--Pembrolizumab-en-pacientes-con-carcinoma-renal-de-c%C3%A9lulas-claras.pdf>

INSTITUTO DE OBRA MÉDICO ASISTENCIAL (IOMA). Enfermedad oncológica, s.f. Disponible en: <https://www.ioma.gba.gob.ar/index.php/enfermedad-oncologica/>

INSTITUTO NACIONAL DE SERVICIOS SOCIALES PARA JUBILADOS Y PENSIONADOS (INSSJP). Plan oncológico, s.f. Disponible en: <https://www.pami.org.ar/plan-oncologico>

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NCI). Definición de receptor tirosina–cinasa. Diccionario de cáncer del NCI, (n.d.). Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/receptor-tirosina-cinasa>

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (NCI). Tratamiento de la leucemia mieloide crónica. 2025. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lmc-pdq>

IRAGAVARAPU, C.; MUSTAFA, M.; AKINLEYE, A.; FURQAN, M.; MITTAL, V.; CANG, S.; LIU, D. Novel ALK inhibitors in clinical use and development. Journal of Hematology & Oncology, 2015, vol. 8, 1.

ISLA, D.; LOZANO, M. D.; PAZ-ARES, L.; SALAS, C.; DE CASTRO, J.; CONDE, E.; FELIP, E.; GÓMEZ-ROMÁN, J.; GARRIDO, P.; ENGUITA, A. B. Nueva actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón no célula pequeña: Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Revista Española de Patología, 2023, vol. 56, 2, p. 97–112.

JIANG, X.; WANG, J.; DENG, X.; XIONG, F.; ZHANG, S.; GONG, Z.; LI, X.; CAO, K.; DENG, H.; HE, Y.; LIAO, Q.; XIANG, B.; ZHOU, M.; GUO, C.; ZENG, Z.; LI, G.; LI, X.; XIONG, W. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, 2020, vol. 39, 1, p. 1-15.

JIANG, Z.; GU, Z.; YU, X.; CHENG, T.; LIU, B. Research progress on the role of bypass activation mechanisms in resistance to tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*, 2024, vol. 14, 1447678.

KARACHALIOU, N.; FERNANDEZ-BRUNO, M.; BRACHT, J. W. P.; ROSELL, R. EGFR first- and second-generation TKIs—there is still place for them in EGFR-mutant NSCLC patients. *Translational Cancer Research*, 2018, vol. 8, 1, p. S23–S47.

KILGOUR, E.; ROTHWELL, D. G.; BRADY, G.; DIVE, C. Liquid Biopsy-Based Biomarkers of Treatment Response and Resistance. *Cancer Cell*, 2020, vol. 37, 4, p. 485-495.

KOOPMAN, B.; GROEN, H. J. M.; SCHUURING, E.; HILTERMANN, T. J. N.; TIMENS, W.; DEN DUNNEN, W. F. A.; VAN DEN BERG, A.; TER ELST, A.; VAN KRUCHTEN, M.; KLUIVER, J. L.; HIDDINGA, B. I.; HIJMERING-KAPPELLE, L. B. M.; GROVES, M. R.; VILACHA, J. F.; VAN KEMPEN, L. C.; VAN DER WEKKEN, A. J. Actionability of on-target ALK Resistance Mutations in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Local Experience and Review of the Literature. *Clinical Lung Cancer*, 2022, vol. 23, 2, p. e104-e105.

KOULOURIS, A.; TSAGKARIS, C.; CORRIERO, A. C.; METRO, G.; MOUNTZIOS, G. Resistance to TKIs in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: From Mechanisms to New Therapeutic Strategies. *Cancers*, 2022, vol. 14, 14, 3337.

KOWALIK, A.; KOWALEWSKA, M.; GÓŹDŹ, S. Current approaches for avoiding the limitations of circulating tumor cells detection methods—implications for diagnosis and treatment of patients with solid tumors. *Translational Research*, 2017, vol. 185, p. 58–84.e15.

KUANG, H.; YAN, Q. K.; LI, Z.; LIN, A.; LI, K.; ZHANG, J.; LUO, P.; YIN, Y. Comprehensive analysis of VEGF/VEGFR inhibitors-induced immune-mediated hypertension: integrating pharmacovigilance, clinical data, and preclinical models. *Frontiers in Immunology*, vol. 15, 1488853.

KUBOTA, Y. Olverembatinib for heavily pretreated BCR::ABL1-positive leukemia, including resistance or intolerance to ponatinib and/or asciminib. *Annals of Translational Medicine*, 2025, vol. 13, 2, 13.

KUMAR, R.; GOEL, H.; SOLANKI, R.; RAWAT, L.; TABASUM, S.; TANWAR, P.; PAL, S.; SABARWAL, A. Recent developments in receptor tyrosine kinase inhibitors: A promising mainstay in targeted cancer therapy. *Medicine in Drug Discovery*, 2024, vol. 23, art. 100195.

LAFACE, C.; MASELLI, F. M.; SANTORO, A. N.; IAIA, M. L.; AMBROGIO, F.; LATERZA, M.; GUARINI, C.; DE SANTIS, P.; PERRONE, M.; FEDELE, P. The Resistance to EGFR-TKIs in Non-Small Cell Lung Cancer: From Molecular Mechanisms to Clinical Application of New Therapeutic Strategies. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, 6, 1604.

LEAK, S.; HORNE, G. A.; COPLAND, M. Targeting BCR-ABL1-positive leukaemias: a review article. *Cambridge Prisms Precision Medicine*, 2023, vol. 1.

LEE, C.; KIM, M.; KUMAR, A.; LEE, H.; YANG, Y.; KIM, Y. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, vol. 10, 1.

LEE, J. Y.; KU, B. M.; LIM, S. H.; LEE, M-Y.; KIM, H.; KIM, M.; KIM, S.; JUNG, H. A.; SUN, J-M.; AHN, J. S.; PARK, K.; AHN, M-J. The BIM Deletion Polymorphism and its Clinical Implication in Patients with EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015, vol. 10, 6, p. 903-909.

LEE, K.; KIM, D.; YOON, S.; LEE, D. H.; KIM, S. Exploring the resistance mechanisms of second-line osimertinib and their prognostic implications using next-generation sequencing in patients with non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cancer*, 2021, vol. 148, p. 202–210.

LEONETTI, A.; SHARMA, S.; MINARI, R.; PEREGO, P.; GIOVANETTI, E.; TISEO, M. Resistance mechanisms to Osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 2019, vol. 121, 9, p. 725-737.

LI, Y.; MAO, T.; WANG, J.; ZHENG, H.; HU, Z.; CAO, P.; YANG, S.; ZHU, L.; GUO, S.; ZHAO, X.; TIAN, Y.; SHEN, H.; LIN F. Toward the next generation EGFR inhibitors: an overview of osimertinib resistance mediated by EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Cell Communication and Signaling*, 2023, vol. 21, 1, 71.

LIAO, Y-Y.; TSAI, C-L.; HUANG, H-P. Optimizing Osimertinib for NSCLC: Targeting Resistance and Exploring Combination Therapeutics. *Cancers*, 2025, vol. 17, 3, 459.

LIU, Y.; ZHANG, X.; WANG, G.; CUI, X. Triple Combination Therapy With PD-1/PD-L1, BRAF, and MEK Inhibitor for Stage III-IV Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 2021, vol. 11, 693655.

LIU, Z-L.; CHEN, H-H.; ZHENG, L-L.; SOL, L-P.; SHI, L. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023, vol 8, p. 198.

MA, H.; LIU, Y.; DING, K.; LIU, Y.; ZHAO, W.; ZHU, Y.; CHANG, X.; CHEN, Y.; XIAO, Z.; YU, Y.; ZHOU, R.; ZHANG, H. Comparative efficacy and safety of first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer with ALK-rearranged: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cancer*, 2021, vol. 21, 1.

MASSON, E. Intérêts de l'ADN circulant pour la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire. *EM-Consulte*, (2016).

MCMAHON, C. M. STAMPing on BCR-ABL1: Asciminib approved for chronic myeloid leukemia. *The Hematologist*, 2022, vol. 19, 2.

MEADOR, C. B.; PIOTROWSKA, Z. Biology and impact of lineage plasticity in ALK-positive NSCLC: a narrative review. *Translational Lung Cancer Research*, 2023, vol. 12, 4, p. 837-856.

MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN. Salud establece nuevo reglamento para la provisión de medicamentos de alto costo y tratamientos especiales. Gobierno de la Nación Argentina, 2025. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-establece-nuevo-reglamento-para-la-provision-de-medicamentos-de-alto-costo-y>

MIYAMURA, B. V.; MAMBETSARIEV, I.; FRICKE, J.; ROMERO, J. A.; CADMAN, K.; SHRESTHA, S.; PISICK, E.; NGUYEN, D.; MALHOTRA, J.; REYES, A.; SALGIA, R. Current paradigm of EGFR ins20 in non-small lung cancer: A long way forward. *Journal of Thoracic Oncology Reports*, 2025, vol. 6, 1, p. 1-10.

MOK, T. S.; WU, Y.; AHN, M.; GARASSINO, M. C.; KIM, H. R.; RAMALINGAM, S. S.; SHEPHERD, F. A.; HE, Y.; AKAMATSU, H.; THEELEN, W. S.; LEE, C. K.; SEBASTIAN, M.; TEMPLETON, A.; MANN, H.; MAROTTI, M.; GHIORGHU, S.; PAPADIMITRAKOPOULOU, V. A. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016, vol. 376, 7, p. 629–640.

NARAYAN, V.; LIU, T.; SONG, Y.; MITCHELL, J.; SICKS, J.; GAREEN, I.; SUN, L.; DENDULURI, S.; FISHER, C.; MANIKOWSKI, J.; WOJTOWICZ, M.; VADAKARA, J.; HAAS, N.; MARGULIES, K. B.; KY, B. Early Increases in Blood Pressure and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Renal Cell Carcinoma and Thyroid Cancer Treated With VEGFR TKIs. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2023, vol. 21, 10, p. 1039-1049.e10.

NASSAR, D.; BLANPAIN, C. Cancer stem cells: Basic concepts and therapeutic implications. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2016, vol. 11, p. 47–76.

NICOS, M.; SROKA-BARTNICKA, A.; KALINKA, E.; KRAWCZYK, P. Possibilities of overcoming resistance to osimertinib in NSCLC patients with mutations in the gene. *Cancers*, 2025, vol. 17, 4, 563.

OU, X.; GAO, G.; HABAZ, I. A.; WANG, Y. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitor-targeted therapy and overcoming strategies. *MedComm*, 2023, vol. 5, 9, e694.

PADALA, S.; CORTES, J. Asciminib in chronic myeloid leukemia: a STAMP for expedited delivery? *Haematologica*, 2023, vol. 108, 11, p. 2913–2918.

PALMIROTTA, R.; QUARESMINI, D.; LOVERO, D.; SILVESTRIS, F. ALK Gene alterations in Cancer: Biological aspects and therapeutic implications. *Pharmacogenomics*, 2017, vol. 18, 3, p. 277–292.

PAN, Y.; DENG, C.; QIU, Z.; CAO, C.; WU, F. The Resistance Mechanisms and Treatment Strategies for ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Oncology*, 2021, vol. 11, 713530.

PASSARO, A.; JANNE, P. A.; MOK, T.; PETERS, S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nature Cancer*, 2021, vol. 2, 4, p. 377-391.

PATON, E. L.; TURNER, J. A.; SCHLAEPFER, I. R. Overcoming Resistance to Therapies Targeting the MAPK Pathway in BRAF-Mutated Tumours. *Journal of Oncology*, 2020, 1079827.

PAUL, M. K.; MUKHOPADHYAY, A. K. Tyrosine kinase – Role and significance in Cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 2004, p. 101–115.

PISA, R.; KAPOOR, T. M. Chemical strategies to overcome resistance against targeted anticancer therapeutics. *Nature Chemical Biology*, 2020, vol. 16, 8, p. 817-825.

POEI, D.; ALI, S.; HSU, R. ALK inhibitors in cancer: mechanisms of resistance and therapeutic management strategies. *Cancer Drugs Resistance*, 2024, vol. 7, 20.

PROIETTI, I.; SKROZA, N.; BERNARDINI, N.; TOLINO, E.; BALDUZZI, V.; MARCHESIELLO, A.; MICHELINI, S.; VOLPE, S.; MAMBRIN, A.; MANGINO, G.; ROMEO, G.; MADDALENA, P.; REES, C.; POTENZA, C. Mechanisms of

Acquired BRAF Inhibitors Resistance in Melanoma: A Systematic Review. *Cancers*, 2020, vol. 12,10, 2801.

PUSZKIEL, A.; NOÉ, G.; BELLESOEUR, A.; KRAMKIMEL, N.; PALUDETTO, M.; THOMAS-SCHOEMANN, A.; VIDAL, M.; GOLDWASSER, F.; CHATELUT, E.; BLANCHET, B. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabrafenib. *Clinical Pharmacokinetics*, 2018, vol. 58, 4, p. 451–467.

RAMALINGAM, S. S.; YANG, J. C.; LEE, C. K.; KURATA, T.; KIM, D.; JOHN, T.; NOGAMI, N.; OHE, Y.; MANN, H.; RUKAZENKOV, Y.; GHIORGHIU, S.; STETSON, D.; MARKOVETS, A.; BARRETT, J. C.; THRESS, K. S.; JÄNNE, P. A. Osimertinib as First-Line Treatment of EGFR Mutation–Positive Advanced Non–Small-Cell lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, vol. 36, 9, p. 841–849.

RAMÍREZ-TIRADO, L. A.; SALAS, L. A.; DÍAZ, F. G.; ESPINOSA-MEDINA, M. A.; MENESES-FLORES, M.; RAMÍREZ-HERNÁNDEZ, E. A.; BARAJAS-MARTÍNEZ, H. Novel applications of liquid biopsy in cancer: from diagnosis to prognosis and monitoring. *Frontiers in Oncology*, 2024, vol. 14, 1433831.

RANGANATHAN, K.; KURIAN, N. S.; GOSWAMI, H. M.; RISHI, K. D.; VELDORE, V. H. Exploring the clinical utility of liquid biopsy with cfDNA in cancer: A systematic review. *The Journal of Liquid Biopsy*, 2024, vol. 5, art. 100150.

RINALDI, I.; WINSTON, K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. *Journal of Blood Medicine*, 2023, vol. 14, p. 261–277.

RINI, B. I.; PLIMACK, E. R.; STUS, V.; GAFANOV, R.; WADDELL, T.; NOSOV, D.; POULIOT, F.; ALEKSEEV, B.; SOULIERES, D.; MELICHAR, B.; VYNNYCHENKO, I.; AZEVEDO, S. J.; BORCHIELLINI, D.; MCDERMOTT, R. S.; BEDKE, J.; TAMADA, S.; WU, S.; MARKENSOHN, J.; ZHANG, Y.; LOBODA, A.; VAJDI, A.; PERINI, R. F.; BURGENTS, J.; POWLES, T. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year

survival and biomarker analyses of the phase 3 KEYNOTE-426 trial. *Nature Medicine*, 2025, vol. 31, 8, p. 1-11.

ROMANIELLO, D.; MORSELLI, A.; MARROCCO, I. Strategies to Overcome Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutated Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, vol. 26, 7, 2957.

ROSSI, A.; MAIONE, P.; SACCO, P. C.; SGAMBATO, A.; CASALUCE, F.; FERRARA, M. L.; PALAZZOLO, G.; CIARDIELLO, F.; GRIDELLI, C. ALK inhibitors and advanced non-small cell lung cancer (Review). *International Journal of Oncology*, 2014, vol. 45, 2, p. 499–508.

RYE, C.; WISE, R.; JURUKOVSKI, V.; DESAIX, J.; CHOI, J.; AVISSAR, Y. Ch. 9 Introduction - Biology. *OpenStax*, 2016, October 21. Disponible en: <https://openstax.org/books/biology/pages/9-introduction>

SACHA, T. IMATINIB IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: AN OVERVIEW. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2013, vol. 6, 1, e2014007.

SANCHEZ, J. N.; WANG, T.; COHEN, M. S. BRAF and MEK inhibitors: Use and resistance in BRAF-Mutated cancers. *Drugs*, 2018, vol. 78, 5, p. 549–566.

SANKARAPANDIAN, V.; RAJENDRAN, R. L.; MIRUKA, C. O.; SIVAMANI, P.; MARAN, B. A. V.; KRISHNAMOORTHY, R.; GANGADARAN, P.; AHN, B-C. A review on tyrosine kinase inhibitors for targeted breast cancer therapy. *Pathology - Research and Practice*, 2024, vol. 263.

SARAH, A.; DONDI, E.; DE FRANCIA, S. Tyrosine kinase inhibitors: the role of pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2023, vol. 19, 11, p. 733–739.

SAWYERS, C. L. Kinase Inhibitors as Anticancer Drugs. En: DeVita, Hellman; Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. DeVita, V. T.; Lawrence, T. S.; Rosenberg, S. A. (Eds.), 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015, p. 237–247.

SCHNEIDER, J. L.; LIN, J. J.; SHAW, A. T. ALK-positive lung cancer: a moving target. *Nature Cancer*, 2023, vol. 4, 3, p. 330-343.

SHAH, R.; LESTER, J. F. Tyrosine kinase inhibitors for the treatment of EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell lung Cancer: a clash of the generations. *Clinical Lung Cancer*, 2019, vol. 21, 3, e216–e228.

SHALATA, W.; JAMA, A. A.; DUDNIK, Y.; SALEH, O. A.; SHALATA, S.; TOURKEY, L.; SHEVA, K.; MEIROVITZ, A.; YAKOBSON, A. Adverse events in Osimertinib treatment for EGFR-Mutated Non-Small-Cell lung cancer: unveiling rare Life-Threatening myelosuppression. *Medicina*, 2024, vol. 60, 8, art. 1270.

SHAW, A. T.; BAUER, T. M.; DE MARINIS, F.; FELIP, E.; GOTO, Y.; LIU, G.; MAZIERES, J.; KIM, D.; MOK, T.; POLLI, A.; THURM, H.; CALELLA, A. M.; PELTZ, G.; SOLOMON, B. J. First-Line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-Positive lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 383, 21, p. 2018–2029.

SHIBA-ISHII, A.; JOHNSON T. W.; DAGOGO-JACK, I.; MINO-KENUDSON, M.; JOHNSON, T. R.; WEI, P.; WEINRICH, S. L.; MCTIGUE, M. A.; WALCOTT, M. A.; NGUYEN-PHUONG, L.; DIONNE, K.; ACKER, A.; KIEDROWSKI, L. A.; DO, A.; PETERSON, J. L.; BARTH, J. L.; YEAP, B. Y.; GAINOR, J. F.; LIN, J. J.; YODA, S.; HATA, A. N. Analysis of lorlatinib analogs reveals a roadmap for targeting diverse compound resistance mutations in ALK-positive lung cancer. *Cancer Research*, 2022, vol. 82, 15, p. 2735-2748.

SMIT, Y.; SCHEUTER, P.; LANGE, M. P. M.; JANSSEN, J. J. W. M.; POSTHUMA, E. F. M.; BEKKER, C. L.; HERMENS, R. P. M.; BLIJLEVENS, N. M. Patient-reported toxicity symptoms during tyrosine kinase inhibitor treatment in chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*, 2025, vol. 33, 5, 446.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA. Manual para el control y tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica, 2020, p. 17-101. Disponible en:

<https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2021/02/15/Manual-GELMC-2020-V-Digital.pdf>

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGÍA MÉDICA. Informe de evaluación de axitinib en combinación con pembrolizumab para carcinoma renal avanzado, 2019. Disponible en:

https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_DE_AXITINIB_EN_COMBINACION_CON_PEMBROLIZUMAB_PARA_RENAL.pdf

SO, W. V.; DEJARDIN, D.; ROSSMANN, E.; CHARO, J. Predictive biomarkers for PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitor response in NSCLC: An analysis of clinical trial and real-world data. Journal for ImmunoTherapy of Cancer, 2023, vol. 11, 2, e006464.

TARIQ, M. Tissue vs Liquid Biopsy - CANARY ONCO, Mayo 2025. Disponible en: <https://canaryonco.com/blog/tissue-vs-liquid-biopsy/>

TETSUO, T.; YASUDA, H.; HAMAMOTO, J.; KURODA, A.; ARAI, D.; ISHIOKA, K.; OHGINO, K.; MIYAWAKI, M.; KAWADA, I.; NAOKI, K.; HAYASHI, Y.; BETSUYAKU, T.; SOEJIMA, K. Activation of EGFR Bypass Signaling by TGF α Overexpression Induces Acquired Resistance to Alectinib in ALK-Translocated Lung Cancer Cells. Molecular Cancer Therapeutics, 2016, vol. 15, 1, p. 162-171.

THOMSON, R. J.; MOSHIRFAR, M.; RONQUILLO, Y. Tyrosine Kinase Inhibitors. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/#:~:text=Tyrosine%20kinase%20inhibitors%20\(TKI\)%20are,by%20several%20modes%20of%20inhibition](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563322/#:~:text=Tyrosine%20kinase%20inhibitors%20(TKI)%20are,by%20several%20modes%20of%20inhibition)

TIAN, Y.; GUO, W. A Review of the Molecular Pathways Involved in Resistance to BRAF Inhibitors in Patients with Advanced-Stage Melanoma. Medical Science Monitor, 2020, vol. 26, e920957.

VIJAYAN, M.; THOMAS, P.; VINCENT, B.; GEORGE, C.; JOSHUA, J.; PAVITHRAN, K. A comparative study on erlotinib & gefitinib therapy in non-small cell lung carcinoma patients. The Indian Journal of Medical Research, 2019, vol. 150, 1, p. 67.

WAGHRAY, D.; ZHANG, Q. Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-glycoprotein in Cancer Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 61, 12, p. 5108-5121.

WANG, B.; ZHANG, W.; ZHANG, G.; KWONG, L.; LU, H.; TAN, J.; SADEK, N.; XIAO, M.; ZHANG, J.; LABRIE, M.; RANDELL, S.; BEROARD, A.; SUGARMAN, E.; REBECCA, V. W.; WEI, Z.; LU, Y.; MILLS, G. B.; FIELD, J.; VILLANUEVA, J.; XU, X.; HERLYN, M.; GUO, W. Targeting mTOR signaling overcomes acquired resistance to combined BRAF and MEK inhibition in BRAF-mutant melanoma. *Oncogene*, vol. 40, p. 5590-5599.

WANG, L.; LIU, W-Q.; BROUSSY, S.; HAN, B.; FANG, H. Recent advances of anti-angiogenic inhibitors targeting VEGF/VEGFR axis. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, vol. 14, 1307860.

WANG, S.; CANG, S.; LIU, D. Third-generation inhibitors targeting EGFR T790M mutation in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, 2016, vol. 9, 1, 34.

WANG, X.; BOVE, A. M.; SIMONE, G.; MA, B. Molecular bases of VEGFR-2-Mediated Physiological Function and Pathological Role. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, vol. 8.

WINTHEISER, J.; SILBERSTEIN, P. *Physiology, Tyrosine Kinase Receptors*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538532/>

WU, D.; SUN, Q.; TANG, H.; XIAO, H.; LUO, J.; OUYANG, L.; SUN, Q. Acquired resistance to tyrosine kinase targeted therapy: mechanism and tackling strategies. *Drug Resistance Updates*, 2025, vol. 78, 101176.

YANG, M.; MU, Y.; YU, X.; GAO, D.; ZHANG, W.; LI, Y.; LIU, J.; SUN, C.; ZHUANG, J. Survival strategies: How tumor hypoxia microenvironment orchestrates angiogenesis. *European Journal of Cancer*, vol. 174, p. 1-12.

YANG, Y.; LI, S.; WANG, Y.; ZHAO, Y.; LI, Q. Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: molecular mechanisms and future perspective. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, vol. 7, 329.

YIN, H.; ZHANG, M.; ZHANG, Y.; ZHANG, X.; ZHANG, X.; ZHANG, B. Liquid biopsies in cancer. *Molecular Biomedicine*, 2025, vol. 6, 1, 18.

YIN, Y.; SHU, Y.; ZHU, J.; LI, F.; LI, J. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib. *Scientific Reports*, 2022, vol. 12, 1, 19555.

ZENG, J.; DING, X.; DING, J.; WANG, X. Histological transformation into SCLC: An important resistance mechanism of NSCLC upon immunotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*, 2023, vol. 18, 2, p. 246-258.

ZHAO, Z.; LI, L.; WANG, Z.; DUAN, J.; BAI, H.; WANG, J. The Status of the EGFR T90M Mutation in associated with the Clinical Benefits of Osimertinib Treatment in Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Cancer*, 2020, vol. 11, 11, p. 3106-3113.

ZHU, V. W.; NAGASAKA, M.; MADISON, R.; SCHROCK, A. B.; CUI, J.; IGNATIUS, S-H. A Novel Sequentially Evolved EML4-ALK Variant 3 G1202R/S1206Y Double Mutation In Cis Confers Resistance to Lorlatinib: A Brief Report and Literature Review. *JTO Clinical and Research Reports*, 2021, vol. 2, 1, 100116.

ZIA, V.; LENGYEL, C. G.; TAJIMA, C. C.; DE MELLO, R. A. Advancements of ALK inhibition of non-small cell lung cancer: a literature review. *Translational Lung Cancer Research*, 2023, vol. 12, 7, p. 1563–1574.