Tratamientos de primera línea para pacientes estadio IV con adenocarcinoma pulmonar de mutación EGFR

Emilio Pohl V., Sebastián Pozo U., Javiera Poblete C., Agustín Muñoz M., Francis Segura B.

Estudiantes de Medicina, Universidad de Chile

SUMMARY *Lung cancer is one of the leading causes of death in the world. Current treatments act directly on the signal transduction pathways in cancer cells, mainly. One of the main pathways is associated with the Epidermal Growth Factor (EGFR), whose mutations leads to uncontrolled cell proliferation and a higher rate of cell invasion. Activating mutations in the EGFR gene, which includes deletions in exon 19 and the L858R mutation in exon 21, were detected in most patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Studies of EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) such as Gefitinib, Erlotinib and Afatinib, compared with platinum-based treatments, showed that EGFR-TKIs produce increased disease-free survival, although only in patients whose cancers harbor activating mutations in the EGFR gene. Clinical trials also demonstrated that EGFR-TKIs are effective as first-line therapies in stage IV pulmonary adenocarcinoma. Here, the main aspects of the activation of the EGFR pathway in NSCLC will be reviewed, highlighting the importance for health professionals of correctly identifying activating mutations in the EGFR gene and acting quickly at the molecular level based on aforementioned treatments.*

Fecha recepción: mayo 2020 | Fecha aceptación: diciembre 2020

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres. Alrededor de una de cada cuatro muertes por cáncer se debe a cáncer de pulmón[1].

El adenocarcinoma de pulmón es una variedad de cáncer pulmonar de células no pequeñas y corresponde a "una neoplasia epitelial maligna caracterizada por su diferenciación glandular o por la producción de mucina, ofreciendo un patrón acinar, papilar, bronquioloalveolar o sólido, o bien una mezcla de ellos"[2]. Entre las alteraciones más comunes en este tumor están la mutación del gen K-ras, el gen que codifica la proteína p53 y el gen EGFR.

Puede desarrollarse tanto en personas fumadoras como en no fumadoras. Sus síntomas comprenden

dolor torácico, hemoptisis y disnea en las primeras etapas de la enfermedad, así como disfagia, edema facial y artralgias en las etapas tardías. Este cáncer ocurre principalmente en personas de edad avanzada, siendo 70 años la edad promedio de diagnóstico[2].

De acuerdo con las Tabla 1 y 2, el desarrollo de esta enfermedad se estadifica de acuerdo a la octava edición de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), que se basa en el tamaño y extensión del tumor principal (T), propagación a ganglios linfáticos adyacentes (N) y metástasis a sitios distantes (M). El sello distintivo del cáncer pulmonar en estadio IV corresponde a la presencia de metástasis.

Molecularmente, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor EGF se relacionan con el crecimiento y proliferación de células normales, identificándose mutaciones que generan activación constitutiva sobre dicho receptor en NSCLC[3]. En pacientes estadio IV con mutaciones EGFR, los inhibidores de la tirosina kinasa del EGFR (TKI) se pueden administrar como terapia de primera línea, en los que se incluyen gefitinib y erlotinib.

Es importante conocer las vías de señalización involucradas en esta enfermedad, así como el mecanismo de acción del EGFR para poder actuar de la forma más dirigida posible con los tratamientos mencionados, los cuales generan una mayor supervivencia libre de progresión de enfermedad (DLP) en casos detectados y tratados a tiempo[4].

Tabla 1. 8ª edición de clasificación clínica AJCC-TNM en cáncer pulmonar (simplificado)

Tumor primario (T)	
T1a	Tumor de 1 cm o menos en su mayor dimensión
T1b	Tumor de más de 1 cm, pero no más de 2 cm en su mayor dimensión
T1c	Tumor de más de 2 cm, pero no más de 3 cm en su mayor dimensión
T2a	Tumor de más de 3 cm, pero no más de 4 cm en su mayor dimensión
T2b	Tumor de más de 4 cm, pero no más de 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor de más de 5 cm, pero no más de 7 cm en su mayor dimensión o que invade pleura parietal, pared torácica, nervio frénico o pericardio parietal
T4	Tumor de más de 7 cm o que invade diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina
Ganglios linfáticos regionales (N)	
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en nódulos linfáticos peribronquiales ipsilaterales y/o hiliares ipsilaterales y nódulos intrapulmonares
N2	Metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales mediastínicos y/o subcarinales
N3	Metástasis en ganglios linfáticos contralaterales mediastínicos, contralaterales hiliares, ipsilaterales o contralaterales escalenos o supraclaviculares
Metástasis a distancia (M)	
M1a	Nódulo(s) tumoral(es) en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única en un solo órgano
M1c	Múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos

Tabla 2. Etapificación de acuerdo a 8ª edición AJCC-TNM en cáncer pulmonar

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Se revisará la literatura relacionada con la vía de señalización de EGFR y la activación de mutaciones en el gen que lo codifica, abordando a profundidad los principales y más recientes tratamientos de primera línea en estadio IV autorizados por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en pacientes con adenocarcinoma pulmonar, en cuanto a su mecanismo de acción y efectividad.

RECEPTOR EGFR

EGFR o HER1 (en el ser humano) es un miembro de la familia de receptores tirosina kinasa, los cuales tienen como ligandos ciertos factores de crecimiento, como EGF y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF alfa). El gen que lo codifica está en el brazo corto (región p13-p12) del cromosoma 7 y está compuesto por 28 exones correspondientes a 75 kb[5].

La proteína en estado maduro es transmembrana tipo 1[6] que posee un dominio extracelular amino terminal que presenta el sitio de unión a ligando, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático carboxilo terminal que cuenta con el sitio catalítico encargado de la actividad TK que es capaz de autofosforilar sus residuos tirosina y fosforilar dentro de las proteínas involucradas en la transducción de señales[3]. La transducción de señales continúa luego por la interacción de esos sitios de autofosforilación con proteínas que contienen un dominio de homología de Src 2 o un dominio de unión a fosfotirosina. Existen sitios de fosforilación en el dominio C-terminal de EGFR, cada uno conduciendo a la interacción con diferentes tipos de moléculas y provocando la activación de varias vías celulares.

Sin ligandos, se encuentra inactivo y con una distribución uniforme en la membrana. Para activar su actividad kinasa, requiere de dimerización u oligomerización, desencadenando cascadas de señalización intracelular. Aunque principalmente se activa por la unión al ligando también ocurre en casos de incremento su expresión o por alteraciones moleculares como mutaciones puntuales y truncaciones[7].

MUTACIONES DE EGFR

Las mutaciones de DNA en EGFR ocurren en porciones extracelulares o intracelulares de la proteína[8]. En NSCLC se ha observado sobreexpresión de EGFR o mutaciones en EGFR intracelular en 43-89% de los casos[9]. Una cuarta parte de NSCLC tiene mutaciones en el dominio EGFR TK y que se asocian con un aumento de la expresión del receptor en el 75% de los casos. De las mutaciones conocidas del dominio EGFR TK, el 90% ocurren como deleciones cortas en el marco en el exón 19 o como mutaciones puntuales en el exón 21 (CTG a CGG), donde la arginina reemplaza a la leucina en el codón 858 (L858R).

Estas mutaciones pueden dar como resultado la activación constitutiva de las vías de transducción de señales, llevando a la proliferación celular o antiapoptosis, independientemente de la presencia de ligando extracelular. Dos mutaciones menos comunes ocurren en los exones 18 y 21.

Una deleción en el exón 19 en combinación con la mutación L858R dan como resultado una fosforilación incrementada y sostenida del EGFR sin la estimulación por ligando. Se ha demostrado que el EGFR mutante activa de manera selectiva las vías de señalización Akt y STAT que promueven sobrevivencia celular, pero no tiene efecto en la vía de kinasas activadas por mitógenos (MAPK) que induce proliferación.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN NORMAL ASOCIADA A EGFR

Las vías de señalización que pueden suceder luego de la unión del EGFR con el ligando son:

a. Vía Ras/MAPK

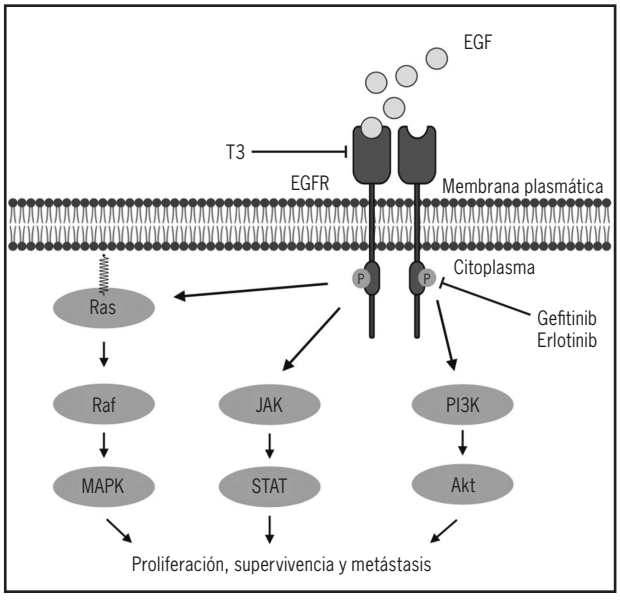
Tal como se muestra en la Figura 1, tras la unión del ligando, el receptor se dimeriza y fosforila. Se establece un complejo de proteínas, donde la proteína adaptadora GRB2 reconoce una tirosina fosforilada en el receptor por medio del dominio SH2 y recluta SOS mediante dos dominios SH3. Luego, la proteína SOS, todavía unida a GRB2, se une a RAS también, mostrando la actividad del factor de intercambio de nucleótidos guanina, es decir, desplaza las moléculas de guanosina difosfato (GDP) de RAS y permite que las moléculas de guanosina trifosfato (GTP) se unan y lo activen.

El GTP-RAS activo recluta las proteínas RAF a la superficie celular. Ellas están normalmente inhibidas por proteínas en el citosol; sin embargo, después de unirse a GTP-RAS, se liberan de las proteínas y se activan, se emparejan y forman heterodímeros, que luego son capaces de unirse y activar la enzima KSR1. KSR1 es un centro de transmisión que conecta los heterodímeros de la RAF con la proteína MEK. Las RAF fosforilan y activan MEK, que a su vez fosforila y activa MAPK. MAPK ingresa al núcleo celular para activar un rango de factores de transcripción que transcriben genes relacionados con la proliferación celular[10], como c-Fos.

b. PI3K (fosfatidil inositol 3 kinasa)

La activación del receptor estimula directamente los PI3K unidos a este a través de su subunidad reguladora o moléculas adaptadoras[11]. Esto desencadena la activación de PI3K y la conversión por su dominio catalítico de lípidos fosfatidilinositol (3,4)-bifosfato (PIP2) a fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3), que sirve como sitio de acoplamiento para dos serinas/treonina kinasas con dominios de homología de Pleckstrina (Akt y la quinasa dependiente de fosfoinositida PDK1) y los acerca a la membrana plasmática[11], tal como se observa en la Figura 1.

Figura 1. Vías de señalización asociadas a EGFR



El Akt se fosforila en una serina por una tercera quinasa (mTOR en el complejo 2), que altera su conformación para que pueda ser fosforilado en una treonina por PDK1, que lo activa. Una vez activado se disocia de la membrana plasmática y fosforila varias proteínas diana tanto en el citoplasma como en el núcleo, mediando en numerosas funciones celulares, como la angiogénesis, metabolismo, crecimiento, proliferación, supervivencia, síntesis de proteínas, transcripción y apoptosis.

La Akt inactiva factores de transcripción proapoptóticos: BAD, procaspasa-9 y factores de transcripción FKHR *(forkhead)*; activa factores de transcripción que aumentan la expresión de genes antiapoptóticos como CREB. Otro efecto es la inactivación de la proteína p53 que induce a muerte celular programada. Esto es mediante MDM2, una proteína intermediaria, residente del citosol que tiene señales de localización nuclear y un sitio de unión a la p53, y por consiguiente, la expresión de genes proapoptóticos. Luego, vuelve al citoplasma, participando en procesos de ubiquitinación de p53, contribuyendo a su degradación. Este mecanismo les permite a las células resistir a la apoptosis, permitiendo su supervivencia y proliferación.

c. STATs

Los receptores están asociados con *Janus kinasas* (JAK), tirosina kinasas citoplasmáticas, que fosforilan y activan STAT (transductores de señal y activadores de la transcripción). Estas proteínas se encuentran en el citosol, migran al núcleo y regulan la transcripción de genes después de que se activan[12].

Los receptores de citosinas están asociados de manera estable con uno o dos de los cuatro JAK conocidos (JAK1, JAK2, JAK3 y Tyk2). La unión de citosinas altera la disposición para que dos JAK estén cerca y se fosforilen entre sí, aumentando la actividad de sus dominios tirosina quinasa. Luego fosforilan las tirosinas en las colas citoplasmáticas de los receptores, creando sitios de acoplamiento de fosfotirosina para las STAT. Estos tienen un dominio SH2 relacionado con dos funciones: primero, media la unión de la proteína STAT a un sitio de acoplamiento de fosfotirosina en un receptor de citoquinas activadas y después los JAKs fosforilan el STAT en las tirosinas, haciendo que el STAT se disocie del receptor; segundo, el dominio SH2 en el STAT liberado media su unión a una fosfotirosina en otra molécula STAT, como se ve en la Figura 1.

El dímero STAT se traslada al núcleo, donde junto a otras proteínas reguladoras de la transcripción, se une a una secuencia reguladora en varios genes y estimula su transcripción. Además, pueden activar genes que codifican proteínas inhibitorias para cerrar la respuesta, uniéndose e inactivando a JAK fosforiladas y a sus receptores fosforilados asociados o uniéndose a dímeros STAT fosforilados y evitando que se unan al ADN. Aun así, esto no es suficiente y se requiere la desfosforilación de sus fosfotirosinas.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN PATOLÓGICA ASOCIADA A EGFR

Además de la estimulación paracrina y autocrina en el microentorno del tumor a través de una mayor producción de ligandos EGF y sobreexpresión de EGFR en la membrana de células tumorales, existen mutaciones de activación del gen EGFR, las cuales afectan sus vías de transducción de señales, preferentemente activando la ruta PI3K/AKT, JAK/STAT y MAPK. En el caso de PI3K, el EGFR mutante no se une a la subunidad p85 de PI3K, en cambio, activa el camino a través del adaptador de proteína GAB1 que luego se une a otra proteína adaptadora, Grb2.

DETECCIÓN DE EGFR MUTADO EN PACIENTES CON NSCLC

La biopsia de tejido tumoral es el método de diagnóstico más común para la detección de mutaciones del EGFR, aunque puede ser difícil obtener dichas muestras o puede haber una muestra tumoral insuficiente para una correcta detección. Es por esto que las siguientes pruebas de diagnóstico aprobadas por la FDA sirven como un método complementario para la detección de EGFR mutado en pacientes con NSCLC[13]:

a. **Cobas EGFR mutation Test V2:** Es una prueba de diagnóstico para la detección de NSCLC, realizada *in vitro* que emplea la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) y que puede detectar 42 mutaciones en EGFR en los exones 18-21. Estas se detectan utilizando ADN aislado de tejido tumoral o ADN tumoral libre en circulación[14].
b. **FoundationOne CDx:** Es un dispositivo de diagnóstico *in vitro* que utiliza la secuenciación de próxima generación (SPG) para la detección de sustituciones, alteraciones de inserción y eliminación en 324 genes, entre ellos los de EGFR mutado. Para la detección se utiliza ADN aislado de muestras de tejido tumoral incluidas en parafina y fijadas en formalina (FFPE). El ensayo emplea un único método de extracción de ADN de la biopsia FFPE de rutina o muestras de resección quirúrgica, de las cuales 50-1000 ng se someterán a la construcción de una biblioteca de genoma completo y a la captura basada en hibridación de todos los exones codificadores de 309 genes relacionados con el cáncer, una región promotora, una no codificante (ncRNA) y selecciona regiones intrónicas de 34 genes comúnmente reorganizados, 21 de los cuales también incluyen los exones codificadores[15].

TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES ESTADIO IV

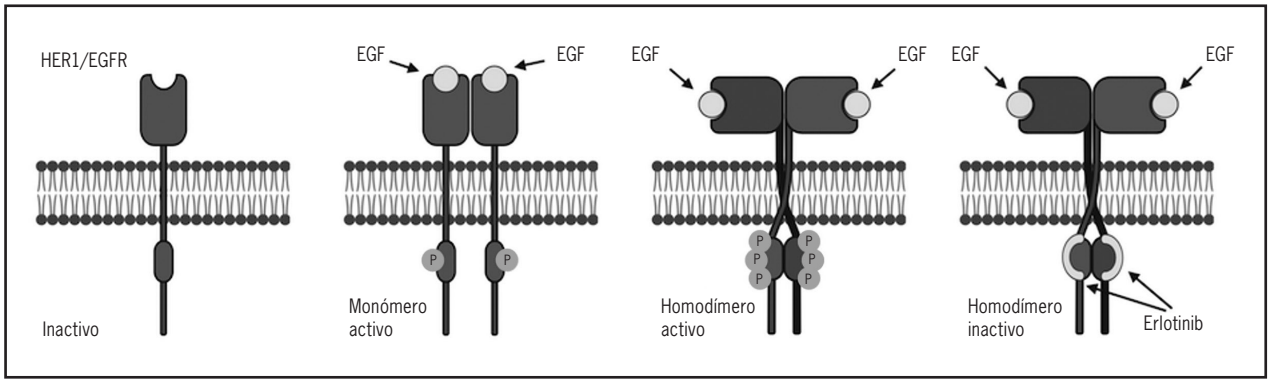
La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda tres tratamientos de primera línea para pacientes con NSCLC en estadio IV que presenten mutaciones del EGFR[16]. Estos fármacos aprobados por la FDA[17-19] corresponden a gefinitib, erlotinib (medicamentos de primera generación) y afatinib (medicamento de segunda generación), todos medicamentos derivados de la quinazolina que actúan como inhibidores intracitoplasmáticos del EGFR (EGFR-TKI)[3]. Actualmente, osimertinib (medicamento de tercera generación) de primera línea se considera como la opción preferida para pacientes con un tumor con mutación de EGFR sensibilizante[16].

En el caso de gefitinib y erlotinib, son eficaces exclusivamente cuando la mutación corresponde a una deleción del exón 19 en el gen del EGFR o una mutación puntual del exón 21 (L858R)[20-21], no así en el caso de Afatinib, que también ha demostrado ser eficaz ante la mutación en el exón 20 T790M[22]. En esta misma línea, osimertinib se dirige tanto a la mutación EGFR sensibilizante como a la mutación T790M del exón 20 resistente[16].

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los EGFR-TKI gefitinib y erlotinib compiten con las moléculas de ATP al formar una unión reversible con los dominios catalíticos C-terminal del EGFR[3], tal como se muestra en la Figura 2. Por otro lado, afatinib es un inhibidor irreversible que forma un enlace covalente cuando su cadena lateral de acrilamida reacciona con los residuos de cisteína en los dominios catalíticos del EGFR (Cys797). Ambas uniones descritas inhiben la actividad enzimática tirosina-kinasa del EGFR, lo que impide que el receptor se autofosforile y transfosforile. Esto interrumpe la cascada de señalización

Figura 2. Mecanismos de unión de erlotinib a EGFR

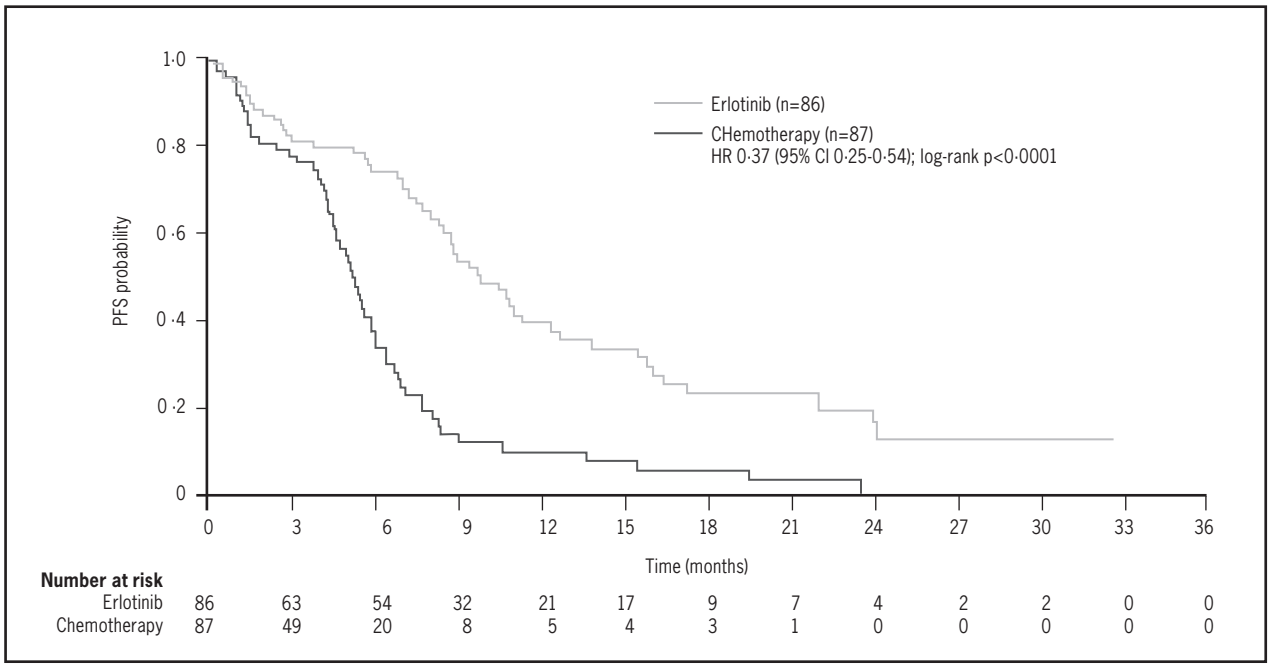


de las vías RAS/MAPK y PI3K/AKT, bloqueando, por tanto, moléculas encargadas de la angiogénesis, proliferación, diferenciación, apoptosis y progresión tumoral[22].

EFICACIA DE TKIS COMO TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

En el estudio de EURTAC de fase III, aleatorizado para 174 pacientes caucásicos mayores de 18 años con NSCLC y mutación EGFR sin quimioterapias neoadyuvantes o adyuvantes, se comparó la eficacia de erlotinib versus quimioterapia de platino. Los resultados mostraron que la SLP fue de 10,4 meses con una supervivencia global (SG) de 22,9 meses para erlotinib y 5,2 meses en SLP con una SG de 19,5 meses para quimioterapia de platino, tal como muestra la Figura 3. Asimismo, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 65% para el primero y una TRO de 16% para el segundo tratamiento[23].

Figura 3. Supervivencia libre de progresión en el uso de erlotinib en comparación con quimioterapia[23]



En el análisis del estudio fase III LUX-Lung 3, realizado en 1.296 pacientes con NSCLC en estadio IIIB/IV con mutación en EGFR (deleción del exón 19, L858R u otra) de raza asiática o no asiática y que comparó la eficiencia de Afatinib versus quimioterapia de platino, reveló un aumento en la SLP de 11,9 meses y TRO de 56,1% frente a 6,9 meses en SLP y TRO de 22,6%, respectivamente, mientras que la SG fue de 28,9 meses en ambos tratamientos[24].

Los resultados del estudio IPASS de fase III, abierto, aleatorizado, para 1.217 pacientes asiáticos no fumadores con NSCLC, que evaluó la eficacia y tolerabilidad de gefitinib versus quimioterapia de platino, evidenció una SLP de 9.5 meses y TRO de 71,2% para los pacientes tratados con gefitinib, mientras que quienes recibieron tratamiento con quimioterapia de platino manifestaron una SLP de 6,3 meses y una TRO 47,3%, aunque no se hallaron diferencias significativas en la SG, la cual fue de 21,6 meses y 21,9 meses respectivamente[25].

Por otra parte, en el estudio FLAURA de fase III se comparó la eficacia de erlotinib o gefitinib con osimertinib. En este estudio se observó una mejoría significativa en la SLP, en donde la mediana de este último indicador fue de 18,9 meses para aquellos tratados con osimertinib, en comparación con 10,2 meses para la terapia estándar. Siguiendo esta misma línea, hubo una mejora clínicamente significativa y estadísticamente significativa en la SG con osimertinib como tratamiento de primera línea para el NSCLC con mutación de EGFR. La mediana de SG fue de 38,6 meses en el grupo de osimertinib y de 31,8 meses en el grupo de comparación[26].

CONCLUSIONES

Las células son constantemente estimuladas por su entorno. Reciben y transducen señales externas, reaccionan ejecutando determinadas respuestas, reguladas por diversos mecanismos para que las células puedan responder adecuadamente y mantener la homeostasis en los tejidos. Fallas en los componentes moleculares que conforman algunas de las vías de señalización pueden desencadenar patologías, como el cáncer.

En el cáncer existe una proliferación descontrolada de células, la que puede tener múltiples causas. Se estadifica de acuerdo con parámetros como el tamaño del tumor, compromiso de los linfonodos y el hecho de que se haya producido metástasis o no. Existen diversos estadios clasificados de acuerdo a la 8ª edición de AJCC-TNM en cáncer pulmonar.

Concretamente, el adenocarcinoma pulmonar es un tipo de cáncer en el cual surgen tumores en epitelios glandulares que se encuentran en las vías respiratorias. En el adenocarcinoma pulmonar en estadio IV, el cáncer se encuentra en ambos pulmones y las células cancerosas se han diseminado a otros órganos.

Dentro de las causas de este tipo de cáncer, se encuentran las mutaciones de los genes que codifican los EGFR. Algunas de estas mutaciones causan una sobreexpresión del receptor, lo que tiene efectos en la vía de señalización asociada al EGFR. En condiciones normales, los receptores están distribuidos aleatoriamente en la superficie celular y la dimerización es poco probable. Una sobreexpresión del receptor aumenta la estimulación de éste, debido a la dimerización producida y de la cascada

de señalización de la que forma parte EGFR. En condiciones normales, las respuestas asociadas a las vías RAS/MAPK, PI3K/Akt y otras se relacionan con la supervivencia y la proliferación celular. En el adenocarcinoma pulmonar, la sobreestimulación de estas vías tiene como efecto una proliferación desmedida de las células epiteliales glandulares.

La ESMO recomienda en pacientes con adenocarcinoma estadio IV, tres tratamientos de primera línea: gefitinib, erlotinib y afatinib. En la actualidad, osimertinib de primera línea se considera como la opción preferida en pacientes con un tumor con mutación en gen EGFR sensibilizante. Las bases moleculares de los tratamientos se fundamentan en la inhibición del dominio citosólico del EGFR, el cual en condiciones normales cataliza la transfosforilación del receptor. Al estar bloqueado este dominio, los componentes moleculares río debajo de las vías de señalización Ras/MAPK y PI3K/Akt no son estimulados, por tanto, las respuestas que desencadenan estas vías no se producen.

REFERENCIAS

1. Estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón [Internet]. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018 Jan 4 [citado 2018 Dec 14]. Disponible en: https://bit.ly/3zNMdkY
2. Hernández J, Segovia B. Clasificación de los tumores broncopulmonares. En: Álvarez-Sala JL, Casan P, Rodríguez F, Rodríguez JL, Villena V. Neumología Clínica. 2da ed. Madrid: Elsevier; 2016. p. 456-65.
3. Lopes GL, Vattimo EF, Castro Junior G. Identifying activating mutations in the EGFR mutations: prognostic and therapeutic implications in non-small cell lung cáncer. J Bras Pneumol 2015;41:365-75.
4. Exebio J, Cabrera R, Amaro J, Revilla C. Adenocarcinoma pulmonar metastásico con evolución favorable al tratamiento con ITK-EGFR en un paciente fumador. An Fac Med 2015;76:199-202.
5. Nair P. Epidermal growth factor receptor family and its role in cancer progression. Current Science 2005;88:890-8.
6. Linggi B, Carpenter G. ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology. Trends in Cell Biol 2006;16:649-56.
7. Fernández JC, Pérez V. El receptor EGF (EGFR): una diana terapéutica para el tratamiento del cáncer y sus inhibidores [Internet]. Santa Cruz de Tenerife; 2006 [citado 2018 Dic 12]. Disponible en: https://bit.ly/3AObhK9
8. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cáncer: an overview and update. J Thorac Dis 2010;2:48-51.
9. Gupta R, Dastane AM, Forozan F, Riley-Portuguez A, Chung F, Lopategui J et al. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasm with more than one method. Mod Pathol. 2009;22:128-33.
10. Zenokos K. RAS signaling pathways, mutations and their role in colorectal cáncer. World J of Gastrointest Oncol 2013;5:97.
11. Pinzón C, Serrano M, Sanabria M. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. Rev Cienc Salud 2009;7:47-66.
12. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K et al. Molecular biology of the cell. 6th ed. New York: Garland Science, Taylor and Francis Group; 2015.
13. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Internet]. US Food and Drugs Administration [citado 2018 Dec 15]. Consultado en: https://bit.ly/3zN5HGC
14. Cobas EGFR Mutation Test [Internet]. US Food and Drugs Administration [citado 2018 Dec 15]. Consultado en: https://bit.ly/3zON9W8
15. Foundation One CDx [Internet]. US Food and Drugs Administration [citado 2020 Jul 17]. Consultado en: https://bit.ly/3m5uGjr
16. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2019;30:863-70.
17. FDA approves gefitinib for first-line treatment of patients with metastatic nsclc [Internet]. European Society for Medical Oncology (ESMO): 2015 Jul 17 [citado 2018 Dec 13]. Disponible en: https://bit.ly/3AKfHl4

18. FDA Approves Erlotinib for First-Line Treatment of Metastatic NSCLC [Internet]. American Society of Clinical Oncology (ASCO): 2013 [citado 2018 Dec 13]. Disponible en: https://bit.ly/3CSEAvv
19. FDA Approves Afatinib for Metastatic NSCLC [Internet]. OncLive: 2013 [citado 2018 Dec 13]. Disponible en: https://bit.ly/3ofOgMI
20. Summary of Products Characteristics [Internet]. European Medicines Agency [citado 2018 Dec 13]. Disponible en: https://bit.ly/3EX4DDD
21. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (Tarceva) [Internet]. European Medicines Agency [citado 2018 Dec 13]. Disponible en: https://bit.ly/2XTwd3Q
22. Diz P, López A, García-Palomo A. Mecanismo de acción y desarrollo pre-clínico de Afatinib. Med Clin (Barc) 2016;146:7-11.
23. Rosell R, Carcenery E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cáncer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:239-46.
24. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013;31:3327-34.
25. Yi-Long W, Da-Tong C, Baohui H, Xuyi L, Li Z, Caicum Z et al. Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of Gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cáncer: evaluations of patients recruited from mainland China. Asia Pac J Clin Oncol 2012;8:232-43.
26. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with Osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. N Engl J Med 2020;382:41-50.

CORRESPONDENCIA
Emilio Tomás Pohl Vollmer
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Avenida Independencia 1027
Independencia, Santiago
E-mail: emiliopohl@ug.uchile.cl
Fono: 569 9918 2692