

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN PORTADORES DE MUTACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO. EXPERIENCIA VENEZUELA

GEORGE OBLITAS, JEAN BUSTAMANTE, MARÍA B FUENTES, CRISTINA GARCÍA
INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", UNIDAD ONCOLÓGICA VENEZUELA. SC. CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO". 2014.

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de pulmón representa la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. Se conoce que la determinación de la mutación del *EGFR* permite emplear la terapia dirigida con inhibidores de la enzima tirosina quinasa. **MÉTODO:** Estudio observacional tipo analítico descriptivo con una población total de 296 pacientes con adenocarcinoma de pulmón a quienes se le realizó la determinación de la mutación del *EGFR*, obteniendo un total de 36 pacientes portadores de la mutación en Venezuela. **RESULTADOS:** La tasa de mutación representó el 12 %. El tipo más común de mutación se encuentra en el exón 21, seguido por el exón 19. Del total 31 pacientes recibieron tratamiento de primera línea con quimioterapia y 5 con inhibidores de tirosina quinasa. La mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes que recibieron inhibidores de la tirosina quinasa fue 10 meses y para los que recibieron la quimioterapia fue 6 meses. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($P = 0,03$). En cuanto a la supervivencia global, no se encontró significancia estadística, probablemente debido al sobre cruzamiento del tratamiento. El beneficio clínico evidenciado en pacientes venezolanos que recibieron inhibidores de tirosina quinasa en primera línea fue superior a los que recibieron quimioterapia. **CONCLUSIÓN:** Se concluye que la terapia con inhibidores de la tirosina quinasa deben ser utilizados como primera línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de pulmón portadores de la mutación del *EGFR* o durante el curso de su enfermedad. **PALABRAS CLAVE:** Cáncer, pulmón, adenocarcinoma, mutación, *EGFR*, Venezuela.

SUMMARY

OBJECTIVE: Lung cancer is the leading cause of cancer death in world. It is known that the determinations of the epidermal grow factor receptor mutation allows targeted the therapy using inhibitors of the tyrosine kinase enzyme. **METHOD:** We do an observational descriptive and analytic study with a total population of 296 patients with diagnostic of lung adenocarcinoma, who underwent the determination of the epidermal grow factor receptor mutation; we obtaining a total of 36 patients with the mutation was performed in the Venezuelan patients. **RESULTS:** Represent the mutation rate of 12 %. The most common type of the mutation is located in exon 21, followed by exon 19. The total of 31 patients received the first line treatment with chemotherapy and 5 with the tyrosine kinase inhibitors. The median progression free survival in the patients receiving the tyrosine kinase inhibitors was 10 months for those who received chemotherapy was 6 months. These results were statistically significant ($P = 0.03$). Regarding the overall survival, no statistical significance was found, probably due to the over crossover in the treatment. The clinical benefit demonstrated in the Venezuelan patients receiving the tyrosine kinase inhibitors in first line treatment was higher than those who received chemotherapy treatment. **CONCLUSION:** In our work we are concluded that therapy with tyrosine kinase inhibitors should be used as first line treatment in patients with lung adenocarcinoma carriers of the mutation of *EGFR* or during the course of their disease. **KEY WORDS:** Lung, cancer, adenocarcinoma, *EGFR*, mutation, Venezuela.

Recibido: 12/02/2015 Revisado: 21/04/2015

Aceptado para publicación: 31/05/2015

Correspondencia: Dr. George Oblitas. Instituto

Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza,

San José. Tel: 04147941552.

E-mail: coy23@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón lidera la principal causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial, sin embargo, los avances terapéuticos han permitido lograr un beneficio clínico importante, aumentando la sobrevida libre de progresión y en algunos casos la sobrevida global de estos pacientes. Las dupletas basadas en platino tradicionalmente, han demostrado beneficio en el tratamiento de esta patología ⁽¹⁾ por lo que se considera tratamiento estándar. Un metanálisis con 16 estudios aleatorizados demostró mejorías en sobrevida en pacientes que recibieron quimioterapia, vs., mejores cuidados de soporte, por tanto las guías actuales de tratamiento recomiendan la combinación de platino con agentes antineoplásicos como docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, vinorelbine y pemetrexed ⁽²⁾.

Recientemente las estrategias terapéuticas en la histología de adenocarcinoma de pulmón, como la terapia de mantenimiento y *switch*, han permitido este beneficio independientemente del estatus mutacional de los diferentes oncogenes, como se evidencia en los estudios *PARAMOUNT*, *AVAPERL*, *SATURN* Y *POINTBRAKE* ⁽³⁻⁶⁾.

Los avances en la biología molecular han cambiado completamente el concepto de que el tratamiento con quimioterapia ofrezca mayor beneficio clínico en pacientes portadores de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico sigla en inglés (*EGFR*) que la terapia dirigida contra esta mutación, como lo son los inhibidores de la enzima tirosina quinasa (erlotinib, gefitinib, afatinib), y esto, se ve reflejado en los diversos estudios clínicos donde se alcanza mayor eficacia clínica con menos toxicidad. Dentro de los hallazgos más importantes de la plataforma de mutaciones genéticas encontradas en el cáncer de pulmón

de células no pequeñas, se encuentra la determinación del estatus mutacional del exón 19 y 21 del receptor *EGFR*, porque ha permitido ofrecer terapia *target* o terapia personalizada a pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), ofreciendo en los portadores de esta mutación una mayor sobrevida libre de progresión y mayor calidad de vida ^(7,8). Importantes tasas de respuesta se han evidenciado en pacientes con otras mutaciones identificadas, tales como *ALK-EML4*, *ROS* y *MET*, que reciben tratamiento *target* ⁽⁹⁻¹¹⁾.

El *EGFR*, pertenece a la familia de los ERBB y es un receptor tirosina quinasa que juega un papel importante en la proliferación y diferenciación celular en condiciones fisiológicas y cáncer ⁽¹²⁾. En varios tipos de neoplasias, la sobreexpresión del *EGFR* está asociada comúnmente a pobre pronóstico, convirtiendo al *EGFR* en una diana para el tratamiento del cáncer ⁽¹³⁾.

Los inhibidores reversibles de la enzima tirosina quinasa y los anticuerpos monoclonales contra el dominio extracelular del receptor del *EGFR*, han demostrado ser eficaces en población seleccionada (*EGFR* mutado o sobreexpresado ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾), sin embargo, se han observado resultados no satisfactorios en estudios clínicos con inhibidores de la tirosina quinasa realizados en pacientes no seleccionados ⁽¹⁷⁾.

El estudio IPASS fue un estudio fase III que comparó gefitinib vs., quimioterapia estándar como primera línea en pacientes según características clínicas (pacientes asiáticos con adenocarcinoma que nunca hayan fumado o fumadores *light*). Aunque gefitinib fue superior en términos de sobrevida libre de progresión, las curvas de sobrevida se entrecruzaron a los seis meses con la de los pacientes que recibieron quimioterapia. Por otro lado, se observó en este estudio, que los pacientes que recibieron quimioterapia, obtuvieron mayores respuestas inicialmente, sin embargo, los que recibieron gefitinib mostraron respuestas posteriores. El

análisis molecular subsiguiente que incluyó un tercio de los pacientes, demostró que el beneficio fue superior en aquellos que tenían la mutación de *EGFR* positiva y que gefitinib no ofreció beneficio en la población portadora de *EGFR* no mutado, por lo que se concluyó que la presencia de la mutación del *EGFR* es un marcador predictivo de sobrevida en el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa ⁽⁸⁾.

En población seleccionada para mutación del *EGFR*, el beneficio de estas moléculas vs., quimioterapia es superior. Se han realizado varios estudios fase III que demuestran esto ⁽¹⁸⁾. El estudio japonés NEJ 002 en el cual los pacientes fueron aleatorizados para recibir: gefitinib vs., carboplatino más paclitaxel en primera línea, y se observó un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión de 10,8 meses vs. 5,4 meses sin embargo, no hubo diferencia en sobrevida global ⁽¹⁹⁾, estos resultados también se observaron en el estudio *OPTIMAL*, cuya población seleccionada eran portadores de la mutación del *EGFR* y asiáticos, en el cual se comparó el tratamiento con erlotinib vs., carboplatino más gemcitabina en primera línea ⁽²⁰⁾.

En el año 2009, fue publicado un estudio europeo donde se evidenció que la tasa de mutación del *EGFR* en población caucásica fue de 16 % y los pacientes que recibieron tratamientos con erlotinib, presentaron una sobrevida libre de progresión de 14 meses y mediana de sobrevida global de 27 meses ⁽¹⁵⁾. El estudio *EURTAC* aleatorizó pacientes a recibir dupletas basadas en platino vs., erlotinib, encontrándose una sobrevida libre de progresión de 9,7 meses para erlotinib vs., 5,2 meses de la quimioterapia. No se pudo obtener diferencias en sobrevida global porque se permitió el entrecruzamiento de tratamiento ⁽²¹⁾, demostrando que la terapia personalizada también es altamente efectiva en este tipo de población. En contraste, en el estudio *OPTIMAL* se observó 13,1 meses de

sobrevida libre de progresión lo cual podría corresponderse con mayor sensibilidad de la etnia asiática al tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa ⁽²⁰⁾. Basado en estos estudios clínicos, la sociedad europea recomienda el tratamiento con inhibidores de tirosina quinasa en primera línea en pacientes portadores de la mutación del *EGFR* en el exón 19 o 21, similar a las recomendaciones publicadas por *NCCN*, quienes recomiendan el uso de erlotinib cuando existe positividad de la mutación del *EGFR*.

En 2011, se realizó en Venezuela un estudio para determinar la mutación del *EGFR* en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con 296 pacientes encontrándose que la frecuencia de la positividad de la mutación del *EGFR* fue del 11,5 % (40 pacientes); de la cual el 59 % correspondió al exón 21, y 38 % al exón 19. En relación al sexo, la mutación del *EGFR* fue positiva en un 44 % para el sexo femenino y 56 % para el sexo masculino. La histología más frecuente encontrada en el estudio fue adenocarcinoma con un 97 % y para otras histologías un 3 % ⁽²²⁾.

Considerando lo ya expuesto, surge la necesidad de conocer las diferentes estrategias de tratamiento de primera línea aplicadas a los pacientes con CPCNP portadores de la mutación del *EGFR* en Venezuela.

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio es conocer el beneficio clínico en términos de sobrevida libre de progresión en relación con las diferentes estrategias terapéuticas (quimioterapia vs., inhibidores de la enzima tirosina quinasa), aplicadas en primera línea a pacientes venezolanos con diagnóstico de CPCNP portadores de la mutación del *EGFR*. El objetivo secundario es conocer la sobrevida global según las diferentes estrategias terapéuticas en primera línea.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional de tipo analítico descriptivo con una población total de 296 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas a quienes se les realizó la determinación de la mutación del *EGFR* en sus diferentes exones, obteniendo una muestra de 36 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas de histología tipo adenocarcinoma estadio IIIB-IV y portadores de la mutación del *EGFR* de todo el territorio nacional. La hoja de recolección de datos contenía las características basales de los pacientes mutados y el tratamiento en primera línea indicado. Los investigadores llenaron las hojas de recolección de datos de los diferentes centros de salud (hospitales y clínicas) en todo el país. Posteriormente se procedió al cálculo de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global según los diferentes esquemas de tratamiento en pacientes mutados. Una vez obtenidos los datos se procedió a aplicar el tratamiento estadístico con la finalidad de conocer cuál estrategia terapéutica es la más adecuada para los pacientes portadores de la mutación del *EGFR*.

ANÁLISIS METODOLÓGICO

El presente estudio está basado en una investigación de carácter intervencionista, unicéntrica, prospectiva y longitudinal de dos meses en recolección de datos, en el mismo se utilizaron tres tipos de análisis diferentes el primero fue el análisis descriptivo en el cual se calculan medidas posición, el segundo es el análisis gráfico, el mismo es fundamentado en figuras de barras, diagramas de sectores, histogramas de frecuencia; los mismos encaminaron de forma segura las conclusiones y recomendaciones encontradas. El tercer análisis aplicado fue el de significación o validación estadística, el mismo se conceptualizó en la comparación de proporciones basados en la distribución de la

muestra para variables discretas, para variables continuas se utilizó comparación por diferencia de medias con varianzas desiguales basados en la distribución *T-student*. Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un $\alpha = 0,05$, es decir, una confianza del 95 %. Por otro lado el estudio de la supervivencia fue basado en procedimiento de Kaplan-Meier, conocido también como del "límite del producto". La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Por esta razón, es especialmente útil para este tipo de estudio, que utilizan un número pequeño de pacientes. El método de Kaplan-Meier incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos. La validez de este método descansa en dos suposiciones:

Las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que quedan.

El tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

Finalmente para la tabulación de resultados se utilizó el programa *Microsoft EXCEL*® y para el cálculo de estimadores y contrastes de hipótesis se utilizó *software* basados en lenguaje R para estadística computacional.

ANÁLISIS PROPUESTOS

Para la tabulación y análisis de datos se utilizó un programa de captura de datos estructurados *ad hoc* diseñado en *Epi Info del Centers For Disease Control & Prevention (CDC)*.

Se realizaron los siguientes análisis para la validación de consistencia de los datos:

- Análisis exploratorio de datos
- Análisis de homogeneidad de los datos
Para descripción de las variables
- Análisis descriptivo:
 - o Distribución de frecuencias absolutas y

- o porcentuales
- o Tablas de contingencia de doble entrada
- o Comparación de medias, medianas y dispersión por grupos en evaluación
- Análisis gráfico:
 - o Diagramas de sectores
 - o Gráficos de dispersión
 - o Histogramas de frecuencias
 - o Gráficos de barra
 - o Polígonos de frecuencia
 - o Curvas Roc
- Análisis de significación
 - o Análisis de sensibilidad y especificidad
 - o Contrastes propuestos:
 - Diferencia de medias
 - Diferencia de proporciones
 - Homogeneidad
 - Análisis de varianza (ANOVA)
 - o Significación (según el caso del contraste) basada en :
 - Distribución t-Student
 - Distribución Wilcoxon
 - Distribución Chi-cuadrado
 - Distribución normal

Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un $\alpha = 0,05$, es decir, una confianza del 95 %. Los contrastes fueron significativos cuando $P < 0,05$.

RESULTADOS

El diseño del estudio permitió que se seleccionaran de la población estudiada para determinación de la mutación del *EGFR* (296 pacientes), solo los pacientes portadores de la mutación (44 pacientes), que representa el 14 % con mutación activa del *EGFR* (exon 19 y 21). Posteriormente del total de los pacientes portadores de la mutación 8 pacientes no fueron elegibles para el estudio debido a data y

seguimiento incompleto. Por lo que 36 pacientes fueron elegibles para el análisis (Figura 1).

De los 36 pacientes portadores de la mutación activa del *EGFR*, 31 pacientes recibieron esquema de quimioterapia convencional en primera línea y solo 5 pacientes recibieron inhibidores de la tirosina quinasa en primera línea. Es importante mencionar que en relación al total de pacientes se pudo determinar los parámetros de supervivencia libre de progresión y supervivencia global (Figura 2 y 3).

Se observa que las variables tomadas para el estudio fueron porcentaje de la mutación, edad, género, estatus de fumador, histología y estatus funcional. Obteniendo los siguientes datos, la frecuencia de los pacientes estudiados con la mutación es del 12 %, en relación al género el 56 % representó el género masculino, los pacientes menores de 65 años representaron el 66 %, en relación al estatus de fumador el 89 % corresponde a exfumador y nunca fumador. La histología ADC representó 96 % de los pacientes con estatus mutacional (Cuadro 1).

Se observa que un beneficio clínico en término de supervivencia libre de progresión a favor de los pacientes mutados que recibieron en primera línea inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib y gefitinib) sobre los que recibieron quimioterapia. (10 meses vs. 6 meses) y alcanzó significancia estadística ($P = 0,039$).

En relación con la supervivencia global se observa que a pesar que el beneficio de los pacientes que fueron enrolados a recibir inhibidores de la tirosina quinasa en primera línea se mantiene, no alcanza significancia estadística ($P = 0,87$), y esto se debe a el fenómeno de entrecruzamiento que se obtiene debido a que ambos grupos al momento de la progresión recibieron la otra modalidad de tratamiento estudiada por lo que no se puede establecer el beneficio real en estos pacientes (Figura 2).

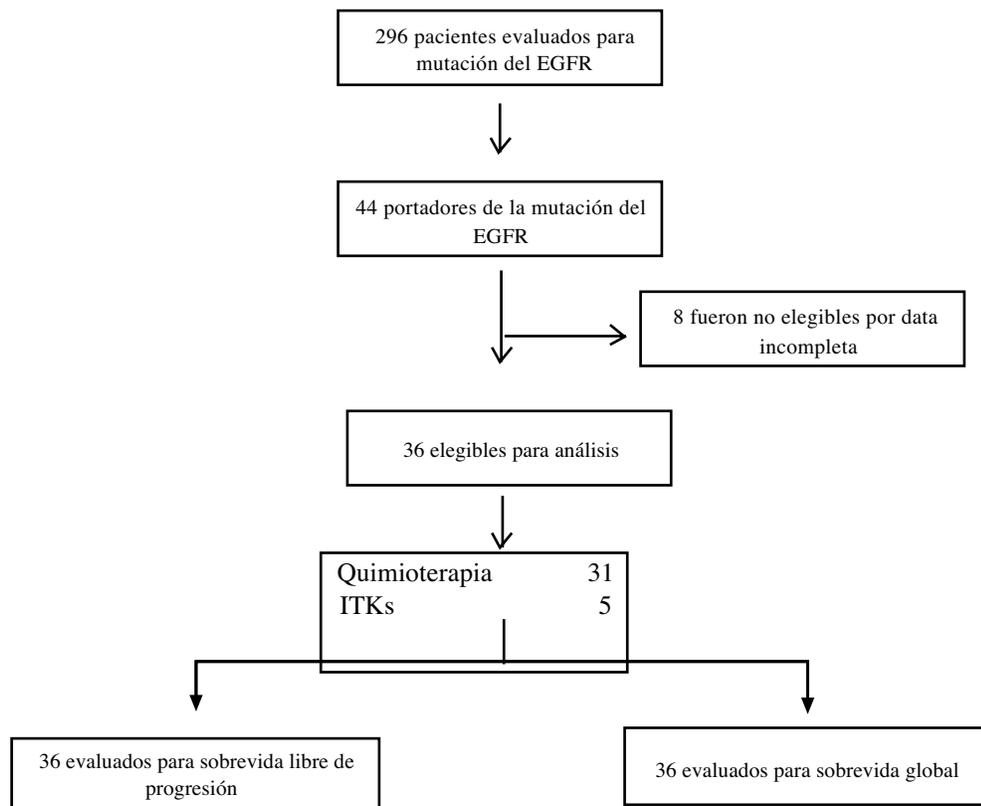


Figura 1. Enrolamiento del estudio.

DISCUSIÓN

La biología tumoral del cáncer de pulmón de células no pequeñas es amplia, se conoce en gran parte que este tumor obedece a un proceso gradual de mutación compleja y selección clonal. Tales como mutaciones puntuales, translocaciones y amplificaciones de genes que confieren un mayor crecimiento y reproducción celular y sobrevida de la célula tumoral ⁽²³⁾. En relación con la adaptación a la terapia la presencia de mutaciones activadoras pueden ser asociadas con

una sensibilidad a la terapia *target* antineoplásica como se observa en el caso de la mutación *EGFR* y *ALK-EML4* ^(24,25). Los pacientes con enfermedad avanzada quienes presentan mutación *EGFR* no presentan beneficios de la estrategia de tratamiento de primera línea con dupletas basadas en platino, los estudios aleatorizados muestran mayor tasa de respuestas global y sobrevida libre de progresión asociados con monoterapia anti *EGFR* (erlotinib, gefitinib, afatinib) ^(19,20,21,26).

La tasa de mutación de *EGFR* representa en nuestro país un 11,5 % basada en un total de 395 pacientes a quienes se le realizó la determinación de la mutación ⁽²²⁾, al comparar estos datos con

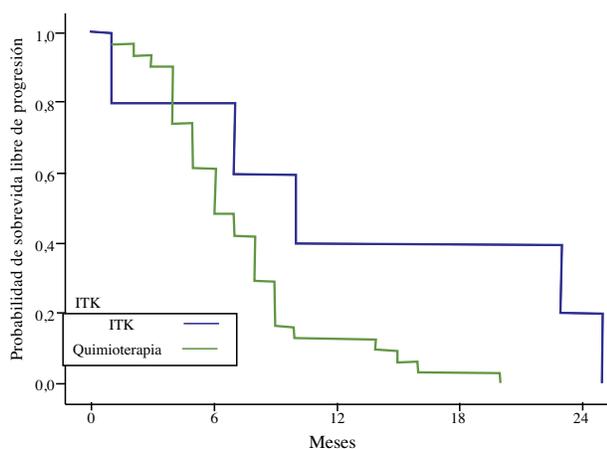


Figura 2. Supervivencia libre de progresión según tratamiento utilizado.

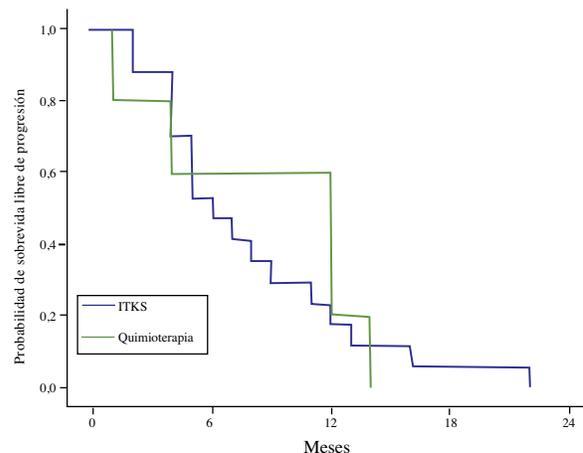


Figura 3. Supervivencia global según tratamiento utilizado.

ITKS

Nº en riesgo	5	3	2	1	0
Nº de eventos	0	2	3	4	5

Quimioterapia

Nº en riesgo	31	15	4	1	0
Nº de eventos	0	16	27	30	31

	Mediana	95 % Intervalo de confianza	Log Rank Test, Mantel COx P-valor
ITKS	10	4 - 15	0,039
Quimioterapia	6	4 - 7	

Quimioterapia

No. En riesgo	31	17	11	4	0
No. De eventos	0	11	17	27	31

ITKS

No. En riesgo	5	3	2	1	0
No. De eventos	0	2	3	4	5

	Mediana	95 % Intervalo de confianza	Log Rank Test, Mantel COx P-valor
ITKS	12	5 - 19	0,807
Quimioterapia	6	4 - 8	

estudios latinoamericanos se pudo observar que la mutación del *EGFR* en nuestra población está presente pero en menor porcentaje que la referencia para América Latina la cual representa

el 35,8 %⁽²⁷⁾. Por lo que ya conociendo que existe una terapia dirigida contra un blanco mutacional como los inhibidores de la enzima tirosina quinasa del *EGFR* (erlotinib, gefitinib,

Cuadro 1. Características basales de los pacientes

Variable	Todos los pacientes (n=296)	Pacientes portadores de la mutación EGFR n=36)	Todos los pacientes (n=296)	Pacientes con mutación del EGFR (n=36)
	Número de pacientes (%)		Intervalo de confianza 95 %	
Total				12,2 % (8 % - 16 %)
Género				
Femenino	149 (50)	16	11 (5 - 15)	44 (27 - 61)
Masculino	147 (50)	20	14 (8 - 15)	56 (39 - 73)
Edad (años)				
20 - 45	28 (9)	9	31 (12 - 45)	24 (9 - 38)
45,1 - 65	164 (55)	15	9 (5 - 14)	44 (27 - 61)
65,1 y más	101 (34)	12	12 (5 - 17)	32 (17 - 48)
Error de data	3 (1)			
Historia tabáquica				
Fumador actual	155 (52)	17	11 (8- 18)	47 (42 - 75)
Ex fumador	26 (9)	4	15 (0 - 18)	11 (0 - 14)
Nunca fumador	99 (33)	15	15 (4- 16)	42 (14 - 45)
Error de data	16 (5)			
Tumor				
ADC	263 (89)	35	13% (9 - 17)	96 (90 - 100)
Error de data	33 (11)			
ECOG				
0	114 (39)	10	9 (3 - 13)	26 (12 - 41)
1	102 (34)	12	12 (5 - 17)	32 (17 - 48)
2	1 (1)			
>2	15 (5)	4	27 (4- 49)	11 (1- 23)
Error de data	62 (21)			

afatinib), se justifica en nuestro país que se debe ser el tratamiento de elección para este grupo de pacientes

Al comparar los resultados obtenidos con diversos estudios referenciales se demuestra que la sobrevida libre de progresión de los pacientes

que recibieron en primera línea inhibidores de la tirosina quinasa, fueron similares a estos estudios y claramente se confirma que el determinante de la eficacia clínica es la presencia de la mutación del *EGFR* y no las características clínicas del paciente. El estudio OPTIMAL que utilizó

erlotinib en pacientes chinos con mutación del *EGFR* mostró beneficio clínico de uso de esta molécula en primera línea vs., quimioterapia aunque la diferencia en sobrevida no se puede definir debido al entrecruzamiento de las curvas de sobrevida porque los pacientes fueron alternados a recibir el otro brazo de tratamiento al presentar la progresión ⁽²⁰⁾.

Los resultados del estudio EURTAC que compara erlotinib con dupletas de platino en primera línea en pacientes caucásicos portadores de la mutación *EGFR* permitió observar una mediana de sobrevida libre de progresión de 9,7 meses y alcanzó significancia estadística, no obstante dicho estudio no permitió observar el beneficio en término de sobrevida global debido a él entrecruzamiento de tratamiento permitido en el estudio.

Existe una importante evidencia clínica que avala el uso de inhibidores de la tirosina quinasa del *EGFR* en primera línea en pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio avanzados y portadores de la mutación del *EGFR* que garantizan una terapia *target* que se traduce en mejoría de la sobrevida libre de progresión y calidad de vida de estos pacientes.

El beneficio clínico se evidencia en pacientes venezolanos que albergan la mutación de *EGFR* cuando se tratan con inhibidores de la tirosina quinasa, este beneficio fue superior comparada con los pacientes que recibieron la quimioterapia. Estos resultados son similares a los que se evidencia en ensayos clínicos realizados en diversas poblaciones. En cuanto a la supervivencia global, no se encontró significancia estadística, probablemente debido al sobre cruzamiento del tratamiento. Sobre esta base se puede concluir que los inhibidores de la tirosina quinasa son una terapia *target* que deben utilizarse como tratamiento de primera línea en pacientes con mutación de *EGFR* o durante el curso de su enfermedad.

REFERENCIAS

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. The Eastern Cooperative Oncology Group: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
- NSCLC meta-analyses collaborative group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 6 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4617-4625.
- Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu, Thomas MM, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):abstr LBA7507.
- West J. Preliminary Results from the AVAPERL Study: Alimta/Avastin maintenance in NSCLC. Disponible en: URL:<http://cancergrace.org/lung/2011/09/26/avaperl-prelim-results>.
- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Ciceanu S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre, randomized, placebo-controlled Phase III study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-529.
- Patel JD, Bonomi P, Socinski MA, Govindan R, Hong S, Obasaju C, et al. Treatment rationale and study design for the point break study: A randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV non squamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(4):252-256.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-967.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-957.
- Bergethon K, Shaw AT, Sai-Hong I, Katayama R, Lovly

- CM, McDonald NT, et al. ROS1 Rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863-870.
10. Crinò L, Kim D, Riely GJ, Janne PA, Blackhall FH, Camidge DR, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl):abstr 7514.
 11. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer.* 2009;63(2):169-179.
 12. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(36):13306-13311.
 13. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2442-2449.
 14. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): A randomized phase III trial. *Lancet.* 2008;372(9652):1809-1818.
 15. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-967.
 16. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-2388.
 17. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus BSC in previously treated patients with refractory advanced NSCLC: Results from a randomized placebo-controlled, multicenter study (IRESSA survival evaluation in lung cancer). *Lancet.* 2005;366(9496):1527-1537.
 18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-128.
 19. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-59.
 20. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-742.
 21. Rosell R, Carcereny 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 cancer (EURTAC): A multicenter, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246.
 22. Oblitas AG, Fuentes MB, Rodriguez JJ, Garcia C, Perez MA, Kubicek K, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer: Venezuelan experience. *J Clin Oncol.* 2013;31(Suppl):abstr e22060.
 23. Greulich H, Chen TH, Feng W, Janne PA, Alvarez JV, Zappaterra M, et al. Oncogenic transformation by inhibitor sensitive and resistant EGFR mutants. *Plos Med.* 2005;2(11):e313.
 24. Cataldo VD, Gibbons DL, Perez-Soler R, Quintas-Cardama A. Treatment of non-small cell lung cancer with erlotinib or gefitinib. *N Engl J Med.* 2011;364(10):947-955.
 25. Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: Portent of the future? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(10):672-675.
 26. Solca F, Dahl G, Zoephel A, Bader G, Sanderson M, Klein C, et al. Target binding properties an cellular activity of Afatinib (BIBW 2992), an irreversible ErbB family blocker. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350.
 27. Arrieta O, Cardona AF, Gallo A, Bramuglia GF, Campos-Parra AD, Serrano SC, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America (LATAM). *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl):abstract. e21155.