



Contexto actual de los inhibidores de EGFR/ErbB en carcinoma de pulmón no microcítico

Carlos Álvarez-Fernández* y Emilio Esteban-González

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

RESUMEN

Palabras clave:

Carcinoma de pulmón no microcítico
EGFR/ErbB
Inhibidores de la tirosinasa
Tratamientos dirigidos

Durante los últimos 10 años hemos asistido a un cambio importante en el tratamiento del cáncer de pulmón. El descubrimiento en 2004 de las mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en alguno de los subgrupos histológicos del cáncer de pulmón y su sensibilidad frente a los inhibidores de la tirosinasa, ha supuesto un avance importante en el tratamiento del cáncer de pulmón. Hasta este momento, la única opción disponible para tratar este tipo de tumores se basaba en la quimioterapia, con un impacto beneficioso limitado pero significativo, tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de los pacientes. La llegada de estos nuevos agentes dirigidos frente a las mutaciones activadoras del EGFR dio comienzo a la era de la "medicina de precisión", con terapias dirigidas capaces de actuar en el origen del tumor, permitiendo asegurar un beneficio terapéutico minimizando los efectos adversos y retrasando la administración de quimioterapia. Asimismo, esto ha producido un cambio en el paradigma diagnóstico del cáncer de pulmón (y también de todos los tumores) y se ha pasado de un diagnóstico meramente histológico a una clasificación de los tumores en función de sus características mutacionales. Esto ha sido posible gracias al desarrollo tecnológico, que permite realizar complejos análisis del ADN. Estas técnicas, junto con el esfuerzo conjunto de investigadores de todo el mundo, permiten seguir descubriendo alteraciones genéticas que pueden ser diana de nuevos medicamentos, así como definir los mecanismos de actividad y de resistencia a los tratamientos. Este desarrollo extraordinario de los tratamientos dirigidos no puede cambiar el hecho de que el cáncer de pulmón metastásico sigue siendo una enfermedad incurable y aún son pocos los pacientes que se benefician de estos tratamientos dirigidos. Las investigaciones que se siguen realizando permitirán continuar conociendo las alteraciones moleculares que dan origen al cáncer de pulmón y nos ofrecerán nuevas alternativas de tratamiento para esta enfermedad.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Current status of EGFR/ErbB inhibitors in non-small cell lung carcinoma

ABSTRACT

Keywords:

Small cell lung carcinoma
EGFR/ErbB
Tyrosine kinase inhibitors
Targeted treatments

In the last 10 years, there has been a major change in the treatment of lung cancer (LC). The discovery of activating mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) in some histological subtypes of LC and its sensitivity to tyrosine kinase inhibitors (TKI) has represented a substantial advance in the treatment of this entity. Until then, the only available option to treat this type of tumour was based on chemotherapy, with a small but significant benefit in terms of survival and quality of life. The arrival of new agents that act against activating EGFR mutations gave rise to the era of precision medicine with targeted therapies able to act on the origin of the tumour, thus providing a therapeutic benefit while minimizing adverse effects and delaying administration of chemotherapy. In addition, this has produced a change in the diagnostic paradigm of lung cancer (as well as in that of all tumours), with a shift from a purely histological diagnosis to a classification of tumours based on their mutational characteristics. This shift has been made possible by the development of technologies allowing complex DNA analysis. Together with the efforts of researchers from all over the world, these techniques allow continued discovery of genetic alterations that could be the target of new drugs as well as definition of the mechanisms of activity and resistance to treatments. This extraordinary development of targeted therapies cannot change the fact that metastatic lung cancer continues to be an incurable disease and, at the present time, only a few patients will benefit from targeted therapies. Ongoing research will shed new light on the molecular alterations that give rise to LC and will provide new treatment alternatives for this disease.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.alvfer@gmail.com (C. Álvarez-Fernández).

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es el tumor con mayor incidencia a nivel mundial (13%) y el de mayor mortalidad (19,4%). Estos datos son similares a los observados en nuestro país¹. El CP presenta diferentes categorías histológicas: adenocarcinomas (40%), carcinoma de células escamosas (25%), carcinoma de células grandes (25%) y carcinoma de células pequeñas (20%). Sobre la base de estas categorías se han ido desarrollando los diversos regímenes de quimioterapia que se utilizan según la sensibilidad que cada subtipo celular presenta a los quimioterápicos. Este ha sido el paso previo de las llamadas terapias dirigidas, ya que se ha llegado a conocer que la histología es un factor predictivo de respuesta al tratamiento (p. ej., pemetrexed en tumores pulmonares de histología no escamosa). El descubrimiento de las características moleculares de los tumores de pulmón, con mutaciones de genes implicados en las vías de señalización intracelular implicadas en crecimiento y división, ha aumentado el conocimiento de cómo se desarrolla el CP a nivel celular. Los genes implicados con más frecuencia en CP son: *KRAS*, *EGFR*, *BRAF*, *NF1* y *MET*²⁻³.

Estas mutaciones tienen una implicación fundamental en el pronóstico de los tumores, con independencia de la histología, y han generado la hipótesis de tratar los tumores utilizando medicamentos capaces de bloquear estas vías de señalización permanentemente activadas, ya que son las que en un primer momento favorecen el desarrollo tumoral. Este es el motivo de que reciban el nombre de mutaciones conductoras (del inglés *driver mutations*) del desarrollo del tumor. Aunque las posibles dianas para las que se están desarrollando medicamentos son múltiples, EGFR ha sido la primera y principal sobre la que se ha podido actuar, permitiendo un beneficio no conocido hasta el momento en los pacientes con CP avanzado⁴.

Últimos avances en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado

Los pacientes con CP no microcítico (CPNM) avanzado y buen estado general se benefician de la quimioterapia. La evolución de los medicamentos utilizados en CPNM durante los últimos años ha permitido aumentar la supervivencia media de estos pacientes, pasando de unos 4 meses con tratamiento sintomático hasta llegar a más de 12 meses en la actualidad (fig. 1).

La quimioterapia se basa en un régimen de 2 agentes, uno de ellos una sal de platino (cisplatino o carboplatino) combinada con alguno

de los fármacos que son eficaces en CP: taxanos (paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (vinorelbina), pemetrexed y gemcitabina. El uso de las diferentes combinaciones dependerá del estado general del paciente, el perfil de toxicidades más adecuado a las comorbilidades que presente cada individuo y la histología del tumor.

En el CPNM de predominio no escamoso, la primera opción es el tratamiento con cisplatino-pemetrexed, seguido del mantenimiento con pemetrexed, tras los resultados del estudio PARAMOUNT⁵, en el que se observó una mediana de supervivencia global (SG) de 13,9 meses frente a 11 meses en el brazo control sin mantenimiento (*hazard ratio* [HR]: 0,78; p = 0,0195).

Una opción beneficiosa en primera línea es la combinación de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*), que sumado a la quimioterapia (carboplatino-paclitaxel) aporta una mejoría en la mediana de SG (12,3 frente a 10,3 meses; HR: 0,79; p = 0,003) frente al grupo que solo recibe quimioterapia⁶. Sin embargo, el ensayo AVAiL, que comparó el esquema cisplatino-gemcitabina con o sin bevacizumab, no demostró ningún beneficio en supervivencia al añadir bevacizumab⁷. Bevacizumab es una opción de tratamiento asociado a quimioterapia en CP no escamosos avanzados con afectación en la periferia pulmonar, y pueden recibirlo los pacientes con metástasis en sistema nervioso central, siempre que estas se hayan tratado.

Para los pacientes con CPNM de predominio escamoso, las opciones de quimioterapia en primera línea varían entre cisplatino-vinorelbina, cisplatino-gemcitabina o carboplatino-paclitaxel⁸, con similares resultados de eficacia (medianas de 11 meses en SG) y diferentes perfiles de toxicidad.

Otros regímenes sin platino pueden ser alternativas eficaces (gemcitabina-docetaxel, gemcitabina-vinorelbina)⁹⁻¹¹.

En la progresión del tumor tras la primera línea de quimioterapia utilizada, la opción en los individuos que aún mantienen un aceptable estado general es el tratamiento con una monoquimioterapia. Pemetrexed (en los tumores no escamosos que no lo hayan recibido en primera línea), docetaxel, gemcitabina, vinorelbina o paclitaxel son las opciones más utilizadas.

La combinación de nintedanib, un inhibidor de la tirosinasa (ITK, *tyrosine kinase inhibitors*) oral, frente a VEGF con docetaxel ha recibido la indicación en CPNM avanzado de histología de adenocarcinoma, tras la progresión a primera línea de quimioterapia. Los resultados del estudio LUME-Lung 1¹² mostraron un beneficio en el ~~objetivo primario~~ supervivencia libre de progresión —SLP— (3,4 frente a 2,7 meses; HR: 0,79; p = 0,0019). Recientemente se han aprobado nuevas opciones de tratamiento basadas en la inmunoterapia. Son los llamados *immune checkpoint inhibitors*, que impiden los procesos de evasión frente al sistema inmune que los tumores desarrollan, permitiendo que este recupere un papel predominante en la acción antitumoral. El primero de ellos que ha llegado a la clínica en CP es el nivolumab, que se ha aprobado en segunda línea de CPNM de histología escamosa, tras los resultados en SG frente a docetaxel (9 frente a 6 meses; HR: 0,59; p < 0,001)¹³.

Estos nuevos tratamientos que se están comenzando a utilizar se pueden considerar terapias dirigidas, no directamente frente a la célula tumoral, como es el caso de los ITK, sino frente a los mecanismos que desarrolla el tumor para evadir el sistema inmunitario.

¿Qué es EGFR/ErbB2?

El EGFR es una proteína de la membrana celular que posee una región extracelular con función receptora y una porción intracelular con capacidad tirosinasa. Es capaz de fosforilar a otras proteínas del interior celular generando, de esta manera, una señal capaz de estimular a la célula para realizar funciones de crecimiento, desarrollo y división. EGFR pertenece a una familia de receptores de mem-

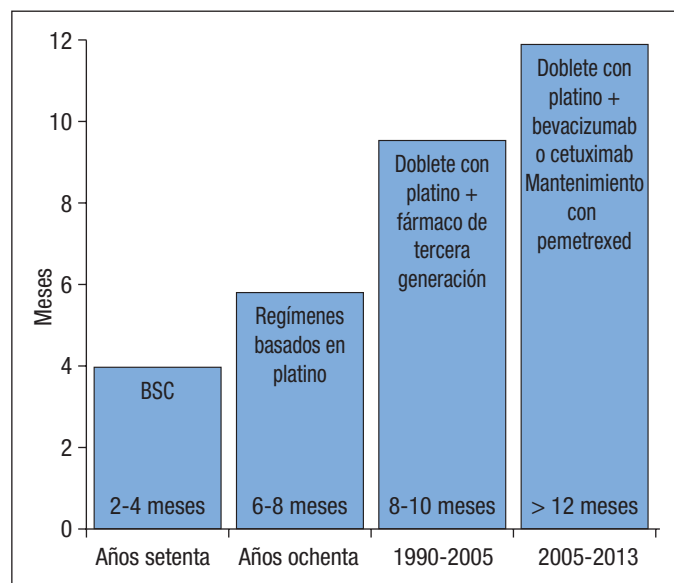


Figura 1. Evolución de la supervivencia en cáncer de pulmón. BSC: mejor tratamiento de soporte (del inglés *best supportive care*).

brana denominados ErbB (*erythroblastic leukemia viral oncogene B*) a partir de un oncogén viral que es similar al gen existente en las células humanas, de ahí que también se le denomine HER (*human epidermal receptor*). Existen 4 miembros descritos, uno de ellos es EGFR (o también ErbB-1 o HER1).

El estudio de las características moleculares en los CPNM ha mostrado la presencia de mutaciones en el EGFR; las más habituales son deleciones en el exón 19 –Del19– (pérdida de fragmentos del ADN) o alteraciones puntuales que generan un cambio en el aminoácido de la posición 858 (leucina en lugar de arginina, L858R). Estas mutaciones se encuentran más frecuentemente en CPNM con histología de adenocarcinoma, en una proporción del 17%, y dan lugar a una actividad constitutiva en el dominio catalítico del receptor, el que posee la actividad tirosinasa¹⁴.

Cómo y cuándo determinar si EGFR está mutado

En nuestro medio, las mutaciones del EGFR están presentes en el 10-16% de los pacientes con CPNM avanzado¹⁴. Las más frecuentes (85-90%) son las Del19 y las mutaciones puntuales en el exón 21. Durante un tiempo existió un cierto debate sobre el “perfil clínico” de los pacientes en los que se debería analizar la presencia de estas mutaciones por ser más frecuentes en ellos: histología de adenocarcinoma, no fumadores, mujeres y raza asiática. Hoy en día existe suficiente evidencia para recomendar esta determinación en pacientes con CPNM no escamoso estadio IV independientemente del hábito tabáquico, y en los no fumadores independientemente de la histología¹⁵.

La muestra tumoral suele ser un material muy escaso sobre el que hay que obtener un diagnóstico anatomopatológico certero y preservar el suficiente material para el estudio de biomarcadores. El hecho de mayor relevancia es la cantidad de células tumorales presentes en la muestra. La citología se considera útil si se obtiene un bloque celular suficiente¹⁶. El patólogo ha de utilizar la mínima cantidad de tejido para la tipificación del tumor y limitarse al uso de un máximo de 2 marcadores inmunohistoquímicos en los casos sin clara diferenciación morfológica: TTF-1 y p40.

El análisis de mutaciones clínicas de EGFR debe ser capaz de detectar todas las mutaciones individuales que se han informado con una frecuencia de al menos un 1% de los adenocarcinomas de pulmón mutados en EGFR¹⁷. Se deben analizar las mutaciones de los exones 18-21 del dominio tirosinasa de EGFR. Las Del19 (rodeando los codones 746-750) y la mutación en el exón 21 (L858R) componen el 90% de todas las mutaciones activadoras de EGFR. Las mutaciones puntuales en los exones 18 y 20 (principalmente T790M) y las inserciones en el exón 20 suman otro 2-5% y 5-10%, respectivamente. El procedimiento ideal para la determinación de estas mutaciones es utilizar un método de mayor sensibilidad que la secuenciación directa, como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. La secuenciación directa solo debería realizarse si se obtiene al menos un 50% de células tumorales. Los informes de laboratorio deberían especificar siempre qué mutaciones se han detectado sistemáticamente y qué sensibilidad tienen los métodos de detección utilizados.

En ocasiones, los resultados pueden ser negativos o no concluyentes para la existencia de mutaciones de EGFR. Se plantea entonces la opción de rebiopsiar al paciente. Esta decisión debe basarse en 3 cuestiones: las características clínicas del paciente, los aspectos anatomopatológicos del tumor y los riesgos de la rebiopsia. Desde el punto de vista de la indicación, se debe valorar si la rebiopsia va a ser imprescindible para tomar la mejor decisión terapéutica. Con respecto a los riesgos de este procedimiento, habrá que estimar la dificultad técnica de su realización con su potencial morbilidad y la demora en el inicio del tratamiento que puede implicar. Con todas estas consideraciones, se recomienda hacer una rebiopsia del tumor cuando existen algunas de las siguientes circunstancias: siempre que el re-

sultado del análisis molecular no haya sido informativo, o no se disponga de material tumoral suficiente para su realización, y las características clínico-patológicas del paciente y del tumor orienten a la posible presencia de una diana terapéutica (pacientes que nunca hayan sido fumadores o características patológicas sugestivas: patrón micropapilar)¹⁸ y cuando exista discrepancia entre el perfil clínico del paciente y el resultado anatomopatológico obtenido.

También se puede valorar una rebiopsia cuando el paciente progresa al tratamiento inicialmente establecido. Se considera adecuado plantear esta opción cuando ha habido una evolución anormal de la enfermedad y se quiere confirmar el diagnóstico inicial, y cuando se quiere realizar un nuevo estudio molecular que oriente el tratamiento a seguir¹⁹. Se están describiendo mutaciones en el EGFR que condicionan una resistencia a los tratamientos dirigidos actuales. La mutación T790M es la más común (50-70%) y ya existen medicamentos con eficacia frente a esta mutación^{20,21}.

Tratamientos dirigidos frente a EGFR

Las mutaciones activadoras de EGFR se pueden tratar mediante los ITK, con unas tasas de respuesta más altas que las que se consiguen con la quimioterapia estándar (dobletes basados en platino).

Existen diversos estudios que comparan el beneficio de los ITK frente a quimioterapia en pacientes con CPNM y mutaciones en EGFR (tabla 1). En el estudio IPASS (Iressa Pan-Asia Study), pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado no tratado previamente, no fumadores o que habían fumado durante poco tiempo, se distribuyeron de manera aleatoria a recibir gefitinib (un ITK) o quimioterapia estándar (carboplatino-paclitaxel)²². El objetivo primario del estudio, la SLP, fue significativamente mejor con el tratamiento dirigido entre los pacientes que presentaban mutaciones del EGFR (HR: 0,48; $p < 0,001$), pero peor entre los que no presentaban ninguna mutación (HR: 2,85; $p < 0,001$). Un análisis actualizado de los datos de este estudio mostró que la mutación del EGFR es el predictor de respuesta más importante al tratamiento dirigido con ITK²³.

Estudios posteriores realizados en Asia, que comparaban el tratamiento con ITK de primera generación (gefitinib o erlotinib) frente a la quimioterapia estándar en pacientes no tratados previamente con CPNM y EGFR mutado, mostraron similares resultados: mejores tasas

Tabla 1

Resultados de los ensayos clínicos más relevantes con inhibidores de la tirosinasa (ITK) en carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) EGFR mutado

Ensayo	ITK	Supervivencia libre de progresión en CPNM con EGFR mutado
IPASS ^a	Gefitinib	9,6 frente a 6,3 meses (HR: 0,48; $p > 0,0001$)
NEJ002 ^b	Gefitinib	10,8 frente a 5,4 meses (HR: 0,30; $p > 0,0001$)
WJTOG3405 ^c	Gefitinib	9,2 frente a 6,3 meses (HR: 0,49; $p > 0,0001$)
First-SIGNAL ^d	Gefitinib	8,4 frente a 6,7 meses (HR: 0,61; $p = 0,084$)
EURTAC ^e	Erlotinib	9,7 frente a 5,2 meses (HR: 0,37; $p > 0,0001$)
OPTIMAL ^f	Erlotinib	13,1 frente a 4,6 meses (HR: 0,16; $p > 0,0001$)
ENSURE ^g	Erlotinib	11,0 frente a 5,5 meses (HR: 0,33; $p > 0,0001$)
LUX-Lung 3 ^h	Afatinib	13,6 frente a 6,9 meses (HR: 0,47; $p > 0,0001$)
LUX-Lung 6 ⁱ	Afatinib	11,0 frente a 5,6 meses (HR: 0,28; $p > 0,0001$)

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HR: *hazard ratio*.

^aMok T et al, 2009. Ref. 22.

^bMaemondo T et al, 2010. Ref. 24.

^cMitsudomi T et al, 2010. Ref. 25.

^dHan JY et al, 2012. Ref. 32.

^eRosell R et al, 2012. Ref. 27.

^fZhou C et al, 2011. Ref. 26.

^gWu YL et al, 2014. Ref. 33.

^hSequist LV et al, 2013. Ref. 29.

ⁱWu YL et al, 2014. Ref. 30.

de respuesta y SLP en los que recibían tratamientos con terapias dirigidas²⁴⁻²⁶.

El estudio europeo EURTAC (European Tarceva vs Chemotherapy) fue el primer estudio que comparaba el tratamiento dirigido frente a la quimioterapia en una población no asiática²⁷. En este ensayo clínico fase III, 173 pacientes con mutaciones activadoras de EGFR se distribuyeron de manera aleatoria a recibir erlotinib o un doblete de quimioterapia basada en platino. El tratamiento con erlotinib se asoció con una mejoría en la SLP comparado con la quimioterapia (9,7 frente a 5,2 meses; HR: 0,37; $p < 0,001$). En estos estudios no hubo una diferencia significativa en la mediana de SG debido a que se permitía el tratamiento con el ITK tras la progresión en la cohorte que recibía quimioterapia al inicio.

El ITK que más recientemente ha llegado a la práctica clínica es afatinib, un inhibidor irreversible de toda la familia de receptores ErbB/HER²⁸. Aunque sus resultados serán objeto de revisión más adelante en este mismo suplemento, los estudios realizados durante su desarrollo apoyan la hipótesis de que las mutaciones consistentes en Del19 de EGFR se asocian con un mejor pronóstico. En el estudio LUX-3, la magnitud del beneficio en SLP de afatinib comparado con cisplatino-pemetrexed fue significativamente más elevada en los pacientes con CPNM y Del19 de EGFR²⁹. Estos hallazgos se han confirmado en el estudio LUX-6, que comparaba afatinib con cisplatino-gemcitabina³⁰. En el análisis combinado de los 2 estudios LUX, la mediana de SG fue idéntica para afatinib y el tratamiento de quimioterapia: 28,2 meses³¹. Sin embargo, en un análisis preestablecido se observó que la mediana de SG en los pacientes con Del19 fue significativamente mayor que en el brazo de quimioterapia, 31,7 frente a 20,7 meses (HR: 0,59; $p < 0,001$); por el contrario, los individuos con presencia de la mutación L858R no obtenían beneficio del tratamiento con afatinib frente a la quimioterapia (22,1 frente a 26,9 meses; HR: 1,25; $p = 0,16$).

Conclusiones

Los estudios moleculares de los tumores permiten conocer en profundidad el desarrollo del cáncer y los mecanismos celulares que lo producen, y facilitan el diseño de actuaciones terapéuticas más eficaces y efectivas. Un ejemplo de ello es el estudio de las mutaciones en el gen del EGFR en el CP. La posibilidad de actuar con tratamientos dirigidos en los pacientes con tumores que poseen esta alteración ha conseguido prolongar la supervivencia de estos pacientes, con cifras que no se podían esperar con el uso de la quimioterapia tradicional. Pese a ello, en su capacidad de adaptación, los tumores desarrollan mecanismos que logran evadir estos tratamientos dirigidos, y por ello dejan de ser útiles. Hay que seguir profundizando en el conocimiento de estos procesos, con el fin de conseguir mejores expectativas para los pacientes que son diagnosticados de tumores avanzados de pulmón.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature*. 2014;511:543-50.
- Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol*. 2014;232:121-33.
- Reck M, Heigener DF, Mok T, Soria JC, Rabe KF. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet*. 2013;382:709-19.
- Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-902.
- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-50.
- Reck M, Von Pawel J, Zatlouk P, Ramlau R, Gorbounov V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27:1227-34.
- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-23.
- Herbst RS, Khuri FR, Lu C, Liu DD, Fossella FV, Glisson BS, et al. The novel and effective nonplatinum, nontaxane combination of gemcitabine and vinorelbine in advanced nonsmall cell lung carcinoma: potential for decreased toxicity and combination with biological therapy. *Cancer*. 2002;95:340-53.
- Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morere JF, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol*. 2005;16:1402-10.
- Esteban E, Fra J, Fernández Y, Corral N, Vieitez JM, Palacio I, et al; Grupo Oncológico del Norte de España (GON). Gemcitabine and vinorelbine (GV) versus cisplatin, gemcitabine and vinorelbine (CGV) as first-line treatment in advanced non small cell lung cancer: results of a prospective randomized phase II study. *Invest New Drugs*. 2006;24:241-8.
- Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:143-55.
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al; Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958-67.
- López-Riosa F, De Castro J, Concha A, Garrido P, Gómez-Román J, Isla D, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2014;48:80-9.
- Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al; Panel Members; Panel Members. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1681-90.
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:828-60.
- Motoi N, Szoke J, Riely GJ, Seshan VE, Kris MG, Rusch VW, et al. Lung adenocarcinoma: modification of the 2004 WHO mixed subtype to include the major histologic subtype suggests correlations between papillary and micropapillary adenocarcinoma subtypes, EGFR mutations and gene expression analysis. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:810-27.
- Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1169-80.
- Janne PA, Ramalingam SS, Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Kim S-W, et al. Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients (pts) with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting Abstract*. 2014;3215 Suppl:8009.
- Sequist LV, Soria J-C, Gadgeel SM, Wakelee HA, Camidge DR, Varga A, et al. First-in-human evaluation of CO-1686, an irreversible, highly selective tyrosine kinase inhibitor of mutations of EGFR (activating and T790 M). *ASCO Meeting Abstract*. 2014;3215 Suppl:8010.
- 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;361:947-57.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpawaravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29:2866-74.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al; West Japan Oncology Group. 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, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-8.
- 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 multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:735-42.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard

- chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
28. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene.* 2008;27:4702-11.
 29. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, 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.
 30. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-22.
 31. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16:141-51.
 32. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30:1122-8.
 33. Wu Y, Zhou C, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, et al. Quality of life analysis from ENSURE, a phase 3, open-label study of first-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9 Suppl 9:S7-S52.