



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**TESIS**

**ESTUDIO FASE II**

**TRATAMIENTO CON AFATINIB INHIBIDOR  
IRREVERSIBLE DE LA FAMILIA HER EN PACIENTES  
CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS  
EN ETAPA AVANZADA, QUE PROGRESARON A  
QUIMIOTERAPIA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. IVAN MARTÍNEZ ALVAREZ**

**TUTOR**

**DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ**



México, D.F. Julio de 2013.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT  
DIRECTOR DEL HOSPITAL**

---

**DRA. SYLVIA VERONICA VILLAVICENCIO VALENCIA  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. GERMAN CALDERILLO RUÍZ  
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**

---

**DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ  
TUTOR DE TESIS**

---

**DRA. ALMA DELIA CAMPOS PARRA  
ASESOR DE TESIS**

---

**DR. IVAN MARTÍNEZ ALVAREZ  
TESISTA**

## DEDICATORIA

*Joven potrero: Tiéndete a fondo en tu carrera, aunque apenas se te dé para comer. Pues si llegas sin valor a la gloria, y adquieres estilo para trocarlo fraudulentamente por pingüe ferraje, te salvará el haberte dado un día todo entero por un puñado de pasto.*

*Horacio Quiroga*

### **A Dios:**

Porque estoy muy agradecido por la vida y la misión que me ha tocado realizar y sin su gracia nada podría ser así. Porque en cada paso de mi vida a mi lado esta mostrándome la puerta correcta.

### **A mis Padres:**

Porque los más valioso de un hombre son sus principios y ellos me los han heredado con sus actos y porque eso ninguna profesión lo enseña, porque en sus palabras he tenido la fuerza de seguir adelante. Por su infinito amor y comprensión en esta carrera tan ardua, por el apoyo desmedido que me han brindado en cada momento de mi vida que los he necesitado. Porque solo encuentro la manera de agradecerles diciéndoles gracias.

### **A mis Hermanos:**

Porque en cada uno he tenido el apoyo en todo momento de mi carrera y en todos los aspectos de mi vida, porque sin su incondicional apoyo mi formación no sería tal.

### **A Fernanda:**

Porque todo mi esfuerzo y mi dedicación ha sido por ti. Porque aunque lejos siempre en cada paso que doy en mi mente y mi corazón estas.

### **A mis Maestros:**

Porque nunca podré pagarles tantas enseñanzas. Han formado parte muy importante en mi profesión y en todos los aspectos incluyendo la de Médico. Eternamente agradecido porque con sus actos me han enseñado el respecto a la vida y mis pacientes, porque mi formación no sería la misma sin sus enseñanzas y consejos.

### **A mi familia, amigos, compañeros:**

A todos y cada uno de ustedes les agradezco su confianza, su amistad, el apoyo que siempre me han brindado, porque sé que cuento con cada uno de ustedes. Porque las cosas más difíciles con la mano de un amigo se tornan ligeras. Gracias.

## CONTENIDO

- MARCO TEÓRICO.....Página 5.
- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....Página 32.
- METODOLOGÍA.....Página 34.
- RESULTADOS.....Página 40.
- DISCUSIÓN.....Página 52.
- CONCLUSIONES.....Página 56.
- BIBLIOGRAFÍA.....Página 57.

## ESTUDIO FASE II

# TRATAMIENTO CON AFATINIB INHIBIDOR IRREVERSIBLE DE LA FAMILIA HER EN PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EN ETAPA AVANZADA, QUE PROGRESARON A QUIMIOTERAPIA

## **MARCO TEÓRICO**

### **Problema y antecedentes**

El cáncer de pulmón es actualmente una de las neoplasias con mayor incidencia en el mundo, dicha enfermedad ha tenido un incremento dramático en el último siglo, actualmente la incidencia para esta neoplasia rebasa los 1.6 millones de nuevos casos al año; con una mortalidad de 1.3 millones de pacientes. En términos generales se estima que de la totalidad de las muertes por cáncer, aproximadamente el 17% es atribuido al cáncer de pulmón, llegando a representar hasta el 28% en países como en los Estados Unidos de Norteamérica.<sup>(1) (2)</sup> Hoy en día se sabe que cerca del 85% del cáncer pulmonar está asociado al tabaquismo a nivel mundial; por otro lado estudios actuales demuestran que de un 10 hasta un 25% de los pacientes con cáncer pulmonar nunca fumó y; en este grupo de pacientes existe una asociación con la exposición al humo de leña. Importante mencionar que en nuestro país solo el 60% del cáncer pulmonar se encuentra relacionado con el tabaquismo.

Por otro lado la naturaleza excluyente de las mutaciones que se presentan en los pacientes con esta neoplasia, es un fuerte argumento para buscar nuevas explicaciones en la génesis de esta enfermedad.

En México como en otros países, esta neoplasia representa un problema de salud pública, actualmente en nuestro país se presentan cerca de 16 mil casos nuevos al año de Cáncer pulmonar de Células No pequeñas (CPCNP); con una mortalidad cercana a los siete mil casos; y donde se ve que otros factores cobran mayor relevancia en el desarrollo de ésta enfermedad como la exposición al humo de leña o la tuberculosis pulmonar entre otros.<sup>(3)(4)(5)(6)(7)(8)</sup>

En cuanto al tratamiento del CPCNP, el impacto positivo de la quimioterapia se ve limitado por el desarrollo de resistencia intrínseca y adquirida, que se manifiesta clínicamente por progresión temprana y respuestas transitorias. Los regímenes actuales de quimioterapia tienen una eficacia limitada con un modesto beneficio en términos de supervivencia global.<sup>(9)(10)</sup> Además es ampliamente conocida la significativa toxicidad debida a estos tratamientos, lo que da lugar a que muchos pacientes no puedan recibir este tipo de terapéutica, incluso en el marco de terapia de primera línea, por lo tanto, existe una gran necesidad de proporcionar a los pacientes agentes menos tóxicos, como las novedosas terapias dirigidas con el potencial de mejorar la eficacia y mantener una buena calidad de vida en los pacientes con una baja toxicidad.<sup>(11)(12)</sup>

Sin embargo a pesar de las novedosas terapias dirigidas la mediana de supervivencia en pacientes con CPCNP metastásico y el cual representa la mayoría de los casos al diagnóstico es de 1 año, con tan solo el 3.5% de los pacientes vivos a 5 años.<sup>(13)</sup> En consecuencia, el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico en estos pacientes se hace absolutamente necesario

## EGFR y CÁNCER

El Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR ó HER-1, en humanos) pertenece a una familia de cuatro miembros del factor de crecimiento epidérmico (EGF) donde se incluye HER-2, HER-3 y HER-4, que son receptores de membrana que tienen un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad cinasa de tirosina. La transducción de señales del EGFR impacta en muchos aspectos de la biología tumoral, la activación del EGFR ha mostrado que incrementa el proceso de respuesta de crecimiento y progresión tumoral, incluyendo la promoción de la proliferación, angiogénesis y la capacidad de invasión y metástasis, así como la inhibición de la apoptosis.

Por otro lado la expresión del EGFR en tumores sólidos ha sido correlacionada claramente con progresión de la enfermedad, pobre supervivencia y una mala respuesta al tratamiento, esto en parte como se mencionó por el desarrollo de resistencia a los agentes citotóxicos. Altos niveles de EGFR se han observado en varios tumores, incluyendo próstata, mama, colon, etc. Sin embargo es conocido que diversos mecanismos, diferentes a la expresión del EGFR afectan la señalización celular y uno de los más sobresalientes dada su importancia ya que se encuentra implícito en la decisión terapéutica de los pacientes es la presencia de mutaciones del EGFR.

EGFR activa dos vías principales de señalización en tumores sólidos, la vía RAS/RAF/MEK/MAPK y la vía PI3K/AKT/Mtor que como se mencionó, hoy se sabe que las mutaciones que afectan la expresión o actividad del EGFR se encuentran desreguladas en los pacientes con cáncer y juegan un papel importante tanto en la patogénesis tumoral, así como en respuesta a los tratamientos en los pacientes con CPCNP.

El EGFR se encuentra en la superficie celular y se activa mediante la unión de sus ligandos específicos, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF $\alpha$ ). El HER-2 no tiene ningún ligando de activación directo conocido, y puede encontrarse en un estado activado constitutivamente o ser activado mediante heterodimerización con otros miembros de la familia EGFR.

La dimerización del EGFR estimula la actividad intrínseca de la proteína intracelular cinasa de tirosina; como resultado, en el dominio C-terminal del EGFR se produce la autofosforilación de varios residuos de tirosina, dicha autofosforilación provoca la activación en cascada y la señalización por diversas proteínas que se asocian con las tirosinas fosforiladas mediante la unión en los dominios SH2 de la fosfotirosina. Estas proteínas de señalización inician cascadas de transducción de varias señales, a través principalmente de la vía RAS y Akt antes mencionadas, que conducen a la síntesis de ADN, que tendrá como proceso final una activación de la génesis tumoral, tal como la estimulación de la división celular, la migración y posteriormente la formación de metástasis, la angiogénesis, la desdiferenciación celular y la inhibición de la apoptosis.

Como se ha expuesto hasta ahora, existe un amplio sustento experimental y clínico que avala el hecho de que el EGFR es un elemento clave en muchos cánceres y, como consecuencia de ello, una diana terapéutica adecuada. De las múltiples estrategias estudiadas para inhibir al receptor, dos aproximaciones terapéuticas se han mostrado como las más consistentes y son las más ampliamente desarrolladas en la clínica.

- 1) Los anticuerpos monoclonales, se unen al dominio externo del receptor con alta afinidad, compitiendo con sus ligandos naturales y bloqueando la activación de aquel.

- 2) **Las moléculas pequeñas inhibidoras de la actividad enzimática cinasa de tirosina del receptor. (TKIs).** (Estos inhiben el ATP uniéndose al dominio intracelular de la cinasa de tirosina del receptor, inhibiendo así la actividad de la tirosina y su autofosforilación produciendo de esta manera un bloqueo de la transducción de señales del EGFR).

Se considera que la expresión del HER-1 en diferentes tipos de neoplasias es muy variable, con respuestas espectaculares a terapias moleculares hasta el momento probadas en pocos cánceres y con amplio campo de investigación en el resto de las neoplasias. Cuadro 1.<sup>(14)(15)(16)(17)(18)</sup>

**Cuadro 1: Sobreexpresión de EGFR en tumores sólidos**

<b>Tipo de Tumor</b>	<b>Porcentaje de Expresión Tumoral/ Sobreexpresión de EGFR</b>
Cabeza y cuello	80-100%
Esófago	35%
Estómago Temprano Tardío	3.8% 38%
Colon	25-77%
Páncreas	30-50%
Renal	50-90%
CPCNP	45-70%
Ovario	35-70%
Mama	14-91%
Próstata	40-80%
Cérvix	50-70%

## Importancia de la histología

Durante la última década varios cambios importantes sucedieron en el cáncer pulmonar. Uno de ellos, la nueva estapificación, la cual permite ofrecer una mejor modalidad terapéutica, evitando al máximo los efectos deletéreos atribuidos al manejo, por otro lado la nueva clasificación histopatológica del adenocarcinoma que actualmente se sabe está compuesto por distintos subtipos moleculares y entre los cuales existe una correlación clinicopatológica y la presencia de mutaciones en diversos oncogenes, entre ellos C-myc, ROS1, K-Ras y traslocaciones en el gen de fusión EML4-ALK, estos 2 últimos de importancia relevante debido al porcentaje elevado de mutación específicamente de K-Ras encontrándose alrededor del 25% y donde el 90% de las mutaciones activas se encuentran en el codón 12 del gen.

Por otro lado la traslocación de ALK se encuentra alrededor del 5%, lo que representaría tan solo para este último más de 40 mil casos anuales a nivel mundial. Recientemente nuevas moléculas diana para alteraciones en K-ras y Alk se han descubierto (selumetinib y crizotinib respectivamente) con resultados muy prometedores.<sup>(19)(20)</sup>

Un hecho importante con la nueva clasificación histopatológica del adenocarcinoma pulmonar y que se encuentra relacionado con el pronóstico, como se mencionó son los diversos subtipos histológicos; esto debido a que juegan un papel crucial en la decisión terapéutica. De los diferentes subtipos histológicos aquellos con un patrón micropapilar, papilar y no mucinoso, son los que mayor porcentaje de mutación en el EGFR presentan, siendo la prevalencia de mutación mucho más baja para aquellos con una histología de patrón acinar, disminuyendo de manera importante esta prevalencia y llegando a ser muy rara en aquellos con un patrón sólido.

Por otro lado en aquellos tumores con un patrón mucinoso la prevalencia de mutación de K-ras es elevada, lo que implica un pronóstico adverso. Además, diversos estudios han encontrado una correlación entre las características moleculares y radiológicas en relación con la histología con importancia pronóstica.<sup>(21)(22)</sup>

Otras alteraciones genéticas en el CPCNP nos hablan de la evolución que ha tenido esta neoplasia en los últimos años, unas de ellas el gen ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing) una proteína de la vía NER que, junto con el gen de reparación del xeroderma pigmentoso, realiza una reparación en la doble cadena de ADN. Los niveles de la proteína de alguno de estos genes, medidos por inmunohistoquímica, son un factor importante para predecir respuesta al tratamiento con cisplatino, puesto que en pacientes en etapa clínica IV tratados con cisplatino y gemcitabina, los porcentajes de respuesta han sido de 52% y 36% en los que tenían baja y elevada expresión de ERCC1, respectivamente.

El gen RRM1 y RRM2 (ribonucleótido reductasa 1 y 2) codifica para una enzima que cataliza la biosíntesis de desoxirribonucleótidos a partir de los ribonucleótidos correspondientes, y actúa en la síntesis de ADN y su restauración. Los niveles de ARNm de RRM1 y RRM2 son diferentes en cada fase del ciclo celular; no obstante, altos niveles de RRM1 se correlacionan con mayor supervivencia y una mejor respuesta de los pacientes.<sup>(23)(24)</sup>

El gen BRCA1 desempeña una función importante en la reparación del ADN y; la expresión de su ARNm puede ser el mejor predictor de respuesta al cisplatino. La sobreexpresión del ARNm de BRCA1 se ha vinculado fuertemente con una pobre supervivencia en pacientes con CPCNP. Otros estudios muestran que la expresión del BRCA1 confiere una mayor sensibilidad a los agentes antimicrotúbulos como paclitaxel y docetaxel, pero resistencia al cisplatino.<sup>(25)(26)</sup>

## Mutación del EGFR

Como se mencionó, en cáncer pulmonar la sobreexpresión del EGFR se ha encontrado de un 40 a 80%. No obstante a pesar de un alto porcentaje de sobreexpresión de este receptor, la relevancia clínica es atribuida al número de copias o mutación del mismo, esto debido a la sensibilidad que presentan estas alteraciones a diversos fármacos que actúan a nivel del dominio cinasa.

Diversos estudios han demostrado que existen mutaciones activas en los pacientes con CPCNP a nivel del EGFR, dichas mutaciones se identifican en el 50% de los pacientes no fumadores y solo el 10% de estas mutaciones esta presente en los pacientes fumadores, actualmente se sabe que la prevalencia de estas mutaciones se encuentra correlacionada con características clínico-patológicas entre las cuales destaca el sexo, edad, raza y el antecedente de tabaquismo así como la histología adenocarcinoma, alcanzando porcentajes de mutación tan elevados de hasta el 68% en mujeres asiáticas y no fumadoras. En mas del 90% de los casos estas mutaciones están representadas por la delección del exón 19 y por la mutación puntual L858R del exón 21 que representan el 45 y 41% respectivamente, otras mutaciones menos comunes son las delecciones del exón 18 y 20.<sup>(16)(18)(27)(28)(29)(30)</sup>

Si bien cierto tipo de mutaciones específicas confieren en los pacientes con CPCNP sensibilidad al uso de inhibidores de cinasa de tirosina, existen otras mutaciones en el gen que presentan resistencia al mismo tipo de tratamiento; la mas común, la mutación T790M en el exón 20, dicha mutación se encuentra presente en el 5% de los pacientes al momento del diagnostico, llegando a desarrollarse esta mutación hasta en un 50% después de haberse expuesto a este tipo de inhibidores y la cual podría explicar la falla a este tipo de terapia dirigida, la cual se espera se presente en promedio de los 6 a los 12 meses de iniciado el tratamiento.<sup>(6)(31)</sup>

Por otro lado es importante mencionar que las mutaciones que se presentan en los pacientes con CPCNP son mutuamente excluyentes, por lo que solo se encuentran ambas mutaciones al mismo tiempo en menos del 5% de los pacientes.

## **Población Mexicana**

En México se tiene evidencia de la prevalencia de estas mutaciones, de tal manera que en nuestro país se sabe actualmente que la prevalencia de estas mutaciones es del 31.2% para el EGFR y de igual manera ciertas características mencionadas en otros estudios coinciden en la población mexicana, como la mayor prevalencia de mutación en los exones 19 y 21, 16% de mutaciones en K-Ras y se reafirma también que dichas mutaciones son excluyentes entre si. Esto hace que en la población mexicana hasta una tercera parte de los pacientes con CPCNP sean candidatos a recibir este tipo de tratamiento personalizado.<sup>(32)</sup>

En el momento actual se sabe que aproximadamente el 50% de los pacientes con CPCNP son candidatos para recibir un tipo de terapia molecular, más importante aún es saber que en aquellos pacientes sin mutación del EGFR iniciar un tratamiento con este tipo de inhibidores de cinasas de tirosina tiene un impacto deletéreo, por lo que esta contraindicada su aplicación en primera línea de tratamiento cuando no se tiene certeza de la mutación o cuando ésta se desconoce.<sup>(33)</sup>

La determinación de estas pruebas es de suma importancia ya que el manejo actual de los pacientes con CPCNP en etapa avanzada depende de características como el tipo histológico y la presencia o no de mutaciones lo que conlleva a un tratamiento específico para cada paciente, y con lo que actualmente se pueden alcanzar supervivencias globales a 31 meses debido a lo que ya

se mencionó la sensibilidad de estas mutaciones a los TKI. Comparada con la supervivencia alcanzada hace tan solo 5 años con el tratamiento estándar, existe una diferencia importante.<sup>(34)</sup>

### **Tratamiento de primera línea en CPCNP avanzado**

Actualmente se cuenta con diversos esquemas de tratamiento en primera línea, pudiéndose dividir en 2 grandes grupos: aquellos pacientes candidatos a recibir quimioterapia sistémica en donde la mayor experiencia proviene de dos metaanálisis los cuales demostraron un beneficio absoluto del 10 y del 9% a 1 año, con una disminución en el riesgo de muerte alrededor del 25% y con un incremento relativo en la supervivencia del 23%, más importante aún es que varios estudios han demostrado que no se afecta la calidad de vida de los pacientes con la administración de terapia citotóxica. Como se mencionó anteriormente actualmente la importancia de la histología radica en la elección del tratamiento, una vez que se ha demostrado el impacto de la misma y las respuestas al tratamiento.<sup>(35)(36)(37)</sup>

En el 2008 un estudio de no inferioridad comparó dos esquemas de primera línea de tratamiento en 1,725 pacientes, aleatorizados para recibir dos esquemas diferentes de quimioterapia en pacientes sin exposición previa a cualquier tratamiento citotóxico. El esquema de cisplatino más gemcitabina comparado con cisplatino más pemetrexed demostró no inferioridad en la supervivencia global con el esquema de cisplatino y pemetrexed (HR 0.94, 95% IC 0.84-1.05) ante cisplatino y gemcitabina. Sin embargo, un análisis de subgrupos registró beneficio en supervivencia general para pemetrexed en pacientes con histología no escamosa (HR 0.84; IC 95% 0.71-0.99;  $p = .03$ ) y para aquellos con histología escamosa una mejor opción es el esquema basado en gemcitabina.<sup>(38)</sup>

Los resultados anteriores llevaron al análisis de dos trabajos posteriores, donde se confirmaron los mismos resultados, encontrándose una mejor supervivencia en histología no escamosa entre pacientes tratados con cisplatino-pemetrexed.<sup>(39)(40)</sup>

### **Una segunda opción de tratamiento para los pacientes con CPCNP**

Una herramienta más con la que actualmente se dispone para los pacientes con CPCNP en estadio clínico avanzado y en donde exista una indicación para su uso, son los llamados inhibidores de cinasas de tirosina (TKIs), específicamente en este rubro de pacientes diversos estudios fase III han demostrado el beneficio del tratamiento con TKI en aquellos pacientes con mutación del EGFR.

Dos de los estudios pivotes en este subgrupo de pacientes son el desarrollado en población asiática (IPASS) y el estudio europeo (EURTAC) donde se observó un beneficio en la supervivencia libre de progresión al administrar gefitinib y erlotinib respectivamente, llegando a alcanzar tasas de respuesta de hasta el 71%, sin lograr un impacto en la supervivencia global, atribuyéndose esta falta de beneficio a que un elevado porcentaje de pacientes alrededor del 64% a la progresión se cruzaron a recibir esta terapia molecular en el brazo que inicialmente recibió terapia citotóxica.

En este mismo primer estudio se obtuvieron tasas de respuesta de 1.1% y menor supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes sin la mutación del EGFR a los que se les administró un TKI, comparado con aquellos pacientes que recibieron quimioterapia, por lo tanto es deletéreo utilizar inhibidores de cinasas de tirosina en ausencia de mutación del EGFR.<sup>(33)(41)</sup>

En un estudio fase III ( TORCH Trial ) en 760 pacientes no seleccionados con CPCNP en enfermedad avanzada y sin tratamiento previo, con un porcentaje de mutaciones bajo (14% de mutación del EGFR) donde iniciar un inhibidor de cinasa de tirosina (Erlotinib) seguido a la progresión de un esquema de quimioterapia preestablecida basada en platino, comparado con la secuencia inversa, iniciar quimioterapia seguido de un TKI en población no seleccionada, demostró que hay una disminución de 2.9 meses en la supervivencia global en aquellos pacientes en quienes se inició con la terapia blanco. Esto corrobora que es deletéreo iniciar con TKI en pacientes sin mutación del EGFR.<sup>(42)</sup>

Otros estudios fase III han demostrado el beneficio del uso de los TKIs en CPCNP con resultados similares a los estudios principales. (Cuadro 2) Todo esto se ve consolidado por varios metaanálisis donde queda claro el beneficio de los inhibidores de cinasa de tirosina en primera línea en pacientes con CPCNP en estadio avanzado.<sup>(11)</sup>

**CUADRO 2: QT vs TKI en primera línea en pacientes con mutación de EGFR**

Estudio	TR(%)		SLP(Meses)		SVG(Meses)	
	TKI	QT	TKI	QT	TKI	QT
IPASS	71.2	47.3	9.5	6.3	21.6	21.9
FIRST SIGNAL	84.6	37.5	8.4	6.7	30.6	26.5
NEJ002	73.7	30.7	10.8	5.4	27.2	26.6
WJTOG	62.1	32.2	9.2	6.3	30.9	NR
OPTIMAL	83	36	13.7	4.6	NR	NR
EURTAC	58	15	9.7	5.2	N/A	NR

## Segunda y tercera línea de tratamiento en CPCNP

Debido a los avances que se han obtenido en el manejo de los pacientes con cáncer pulmonar tanto en la parte diagnóstica, quirúrgica y de nuevas dianas de tratamiento sistémico, actualmente más pacientes son candidatos a recibir una primera línea de terapia en enfermedad metastásica y por ende más pacientes son también candidatos a recibir una segunda línea de quimioterapia ó TKI. Sin embargo estudios han demostrado que tan solo el 50% de los pacientes con CPCNP que progresa a una primera línea es candidato para recibir un segundo esquema, esto debido al pobre estado funcional de los enfermos al momento de la progresión.

A pesar de estos avances, las respuestas en segunda línea no son las deseadas, alcanzando en promedio alrededor de un 10% de tasas de respuestas y con un incremento en la supervivencia global de 3 meses aproximadamente con cualquier línea de tratamiento. Además es importante mencionar que tras la progresión a una primera línea de tratamiento, pocas son las opciones con las que actualmente se dispone para estos pacientes (**pemetrexed, docetaxel, erlotinib y gefitinib**) lo cual nos obliga a buscar nuevas alternativas para los enfermos con CPCNP.

Al momento de elegir una segunda y tercera línea de tratamiento varios factores se deben de tener presentes para decidir cual es la mejor opción para los pacientes, entre ellos destaca: la histología, edad, estado funcional, comorbilidades, tratamiento previo, características moleculares, tiempo de progresión, así como los efectos adversos y los cuales en este grupo de pacientes cobran relevancia, ya que como se mencionó un porcentaje importante de los enfermos presenta un deterioro de sus condiciones generales; y por ultimo la elección del enfermo.<sup>(3)(43)</sup>

## Docetaxel

Este medicamento fue el primer fármaco que demostró un beneficio en segunda línea en la supervivencia de los pacientes con CPCNP avanzado. En un estudio fase III, donde se incluyeron 104 pacientes con CPCNP en estadios IIIB y IV que habían presentado progresión a primera línea de tratamiento basada en platinos. En este estudio los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos: el primero recibió mejor soporte médico; el segundo docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y el tercer grupo docetaxel a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Los resultados demostraron una mejoría en supervivencia global (SG) de 7 vs. 4.6 meses en aquellos pacientes que recibieron docetaxel. La toxicidad fue mayor en los pacientes que fueron tratados con docetaxel a 100 mg/m<sup>2</sup> (se registraron tres decesos por neutropenia), sin demostrar beneficio en supervivencia, comparado con docetaxel a 75mg/m<sup>2</sup>, por lo que esta última dosis ha sido el estándar de tratamiento.<sup>(44)</sup>

Docetaxel también ha sido comparado con ifosfamida y vinorelbina en segunda línea. Los resultados demostraron mejoría en SG a un año a favor de docetaxel (32% vs. 19%; p= 0.025).<sup>(9)</sup>

En un metaanálisis publicado por Di Maio y colaboradores, donde se analizaron datos individuales de cinco estudios al azar y en el que se comparó docetaxel trisemanal versus semanal, se encontró que no existe diferencia significativa en la SG (27.4 vs. 26.1 semanas, p=0.24). La toxicidad fue significativamente menor en el grupo de pacientes que recibió aplicación semanal en relación a neutropenia y fiebre. Debido a lo anterior actualmente docetaxel es una opción validada en pacientes con CPCNP como tratamiento en segunda línea tanto en histología adenocarcinoma como en escamoso; con beneficio en calidad de vida y supervivencia. El tratamiento semanal reduce la neutropenia grave y la fiebre, en comparación con la aplicación trisemanal.<sup>(45)</sup>

## Pemetrexed

Pemetrexed es el segundo fármaco aprobado como tratamiento de segunda línea en los pacientes con CPCNP. En un estudio aleatorizado fase III el cual comparó la administración de pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> versus el tratamiento estándar docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> administrados ambos esquemas de manera trisemanal en una muestra de 571 pacientes con CPCNP avanzado y los cuales habían progresado a la primera línea de tratamiento basada en quimioterapia.

En este estudio los resultados demostraron tasas de respuesta similares en ambos brazos de tratamiento (9.1% vs. 8.8%, p=0.10), y una supervivencia global similar (8.3 vs. 7.9 meses, HR 0.99; 95% CI, 0.82 a 1.2; P = .226). La toxicidad grado 3-4 fue más frecuente en pacientes que recibieron docetaxel en alopecia, neutropenia y neutropenia febril, por lo que requirieron un mayor uso de factor estimulante de colonias granulocíticas.<sup>(46)</sup>

Un análisis subsecuente de este estudio determinó que la histología del tumor afectaba la efectividad del tratamiento, demostrándose un efecto deletéreo en los pacientes con tumores epidermoides tratados con pemetrexed en donde se observó una menor supervivencia que los manejados con docetaxel (HR 1.56; 95% CI 1.08-2.26; p=0.018), en comparación con los pacientes con histología no epidermoide (HR 0.78; 95% CI 0.61-1.00; p=0.047).<sup>(39)</sup>

De tal manera que pemetrexed se puede usar como medicamento de segunda línea en CPCNP con histología no epidermoide, con una menor toxicidad, en comparación con docetaxel trisemanal.

## Terapia biológica en segunda línea en pacientes con CPCNP

Estudios fase II con inhibidores de cinasa de tirosina en pacientes previamente tratados con cáncer pulmonar de células no pequeñas revelaron resultados prometedores. IDEAL 1 e IDEAL 2, ambos estudios evaluaron gefitinib 250mg ó 500mg en mas de 400 pacientes demostrando respuestas objetivas del 9 al 19%, con un incremento en la supervivencia de 6 a 8 meses y con mejoría en los síntomas de los pacientes; sin una diferencia en la tasa de respuesta, tiempo a la progresión o supervivencia entre ambas dosis, resultando mayor toxicidad para la dosis de 500mg. <sup>(47)(48)</sup>

Otro estudio pequeño fase II con erlotinib en 57 pacientes mostró tasas de respuestas de 12.3% con una mediana de sobrevida de 8.4 meses y con mejoría de los síntomas asociados al tumor. A partir de estos resultados múltiples estudios fueron desarrollados. <sup>(49)</sup>

### Gefitinib

El estudio ISEL no demostró beneficio en SG en los pacientes tratados con gefitinib en segunda y tercera línea de tratamiento cuando se comparó con placebo. <sup>(50)</sup>

Un estudio fase III (INTEREST) comparó terapia con gefitinib (250 mg/día) o docetaxel (75mg/m<sup>2</sup> de manera trisemanal) en 1,466 pacientes con CPCNP que habían progresado ante uno o más esquemas de quimioterapia basada en platinos. Los resultados mostraron no inferioridad en SG (HR 1.020, 95% CI 0.905-1.150). <sup>(51)</sup>

Un estudio japonés V-15-32, con 489 pacientes comparó docetaxel contra gefitinib en segunda línea y tampoco halló diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. <sup>(52)</sup> De tal manera que actualmente gefitinib es equivalente a docetaxel en segunda línea, y ya se considera una opción de tratamiento en países orientales.

## **Erlotinib**

En el estudio fase III BR.21 con 731 pacientes quedó demostrada la utilidad de erlotinib en pacientes con falla a uno o dos tratamientos previos. Este estudio comparó erlotinib (150 mg/día) o placebo. El estudio mostró un aumento en la mediana de supervivencia de 4.7 a 6.7 meses (HR 0.70; 95% CI, 0.58 a 0.85; P = <0.001) y en la SLP de 1.8 a 2.2 meses (HR 0.61; 95% CI, 0.51 a 0.64; P = <0.001). La tasa de respuesta fue mayor en pacientes tratados con erlotinib (8.9% vs. <1%, p=<0.001). Las toxicidades más importantes en el grupo de erlotinib fueron rash acneiforme (12%) y diarrea (5%). En el análisis multivariado para SG los más beneficiados fueron los pacientes manejados con erlotinib, no fumadores, con histología de adenocarcinoma y raza asiática.<sup>(53)</sup>

Un segundo estudio de fase III (TITAN) comparó erlotinib contra pemetrexed o docetaxel en 424 pacientes quienes habían recibido terapia de primera línea. Los resultados no mostraron diferencias en SG (p=0.73) ni en SLP (p=0.09) entre los grupos de tratamiento. En el sub-análisis, sólo los pacientes con K-RAS positivos tratados con erlotinib tuvieron menor tasa de supervivencia, en comparación con pemetrexed. Por lo tanto erlotinib es equivalente a pemetrexed en segunda línea, además mencionar que actualmente es el único agente que ha demostrado beneficio en tercera línea.<sup>(54)</sup>

## **Erlotinib vs Gefitinib**

En la actualidad no existe un estudio fase III que compare ambas opciones de tratamiento directamente, análisis separados y estudios pequeños demuestran que no existe diferencia entre ambos TKIs en supervivencia global en pacientes con mutación del EGFR con tasa de respuesta en primera línea entre 58 al 83% y 62 al 73% para erlotinib y gefitinib respectivamente.

Sin embargo parece existir una mejoría discreta en supervivencia libre de progresión a favor de erlotinib, una vez que también demuestra beneficio en aquellos pacientes sin mutación activa del EGFR comparado con gefitinib. Una de las diferencias a tomar en cuenta es la toxicidad. Existe mayor tendencia en los pacientes tratados con erlotinib a requerir disminución de la dosis cuando se compara contra gefitinib, así como mayor porcentaje de reacciones adversas a este fármaco.

### **Toxicidad relacionada con el uso de inhibidores de cinasa de tirosina**

Erlotinib y gefitinib tienen un perfil de toxicidad similar. Sin embargo se sabe que la toxicidad es ligeramente mayor con erlotinib y una de las explicaciones del porque este fármaco es menos tolerado y requiere en ocasiones de una reducción de la dosis, es debido a que la dosis recomendada es muy cercana a la dosis máxima recomendada. Las reacciones adversas más comunes con el uso de TKI son la diarrea y el rash; otras alteraciones en la piel, cabello y uñas puede ocurrir, sin embargo el evento adverso dermatológico más común es la presencia de rash papulo-pustular, el cual en el 70% de los casos se presenta dentro de las dos primeras semanas de iniciado el tratamiento, otro punto importante es que el 94% de los pacientes llega a presentar este cuadro en el transcurso del tratamiento. Los sitios mas afectados son la cara y parte superior del tronco y para lo cual dependiendo de la severidad puede estar indicado el uso de retinoides, glucocorticoides o antibióticos.

Lo importante a destacar es que la severidad del rash esta relacionado con respuesta al tratamiento, de tal manera que es considerado actualmente como un predictor de respuesta a erlotinib. Generalmente la diarrea es moderada y en caso necesario puede administrarse loperamida para el control de los síntomas.

En el estudio BR.21 6 y 1% de los pacientes necesitaron reducción de la dosis para el rash y diarrea respectivamente. Otras reacciones adversas reportadas son la mucositis y la anorexia, uno de los efectos adversos más graves es la enfermedad intersticial pulmonar, la cual se presenta en menos del 1% de los pacientes tratados con TKI. Por otro lado alteraciones esperadas en los pacientes tratados con gefitinib son las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, así como alteraciones a nivel de las uñas de los dedos.<sup>(55)(56)(57)</sup>

Otro aspecto muy importante respecto al uso de los inhibidores de cinasa de tirosina que es importante tener en cuenta, son las interacciones farmacológicas una vez que se ha demostrado juegan un papel importante en los resultados, impactando negativamente. Una de estas interacciones es la solubilidad del fármaco con el PH del estomago, de tal manera que se recomienda tomarlo con el estomago vacío. Por otro lado hasta el 46% de la absorción de erlotinib puede verse afectada con la coadministración de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol). Otro aspecto es que, debido a su metabolismo hepático se debe de tener precaución en aquellos pacientes bajo tratamientos con inhibidores de la P-citocromo CYP3A4 como el ketoconazol el cual incrementa la exposición del fármaco.<sup>(30)(58)(59)(60)(61)(62)</sup>

### **Mecanismos de resistencia asociados al uso de TKIs en CPCNP**

Aquellos pacientes con CPCNP en los que se detecta mutaciones activas del EFGR y que presentaron una respuesta luego de recibir tratamiento con TKIs (erlotinib o gefitinib) eventualmente presentaran recaída. De tal manera que hoy en día se sabe que no todas las mutaciones en este receptor permanecen sensibles al uso de inhibidores de cinasa de tirosina.

En relación al uso de inhibidores de cinasa de tirosina dos aspectos son importantes en relación a la falla del tratamiento y la cual se puede atribuir a que las células neoplásicas adquieren o desarrollan resistencia a los TKIs. Actualmente dos tipos de resistencia se conocen.

### **Resistencia primaria:**

Es aquella que se presenta al momento del diagnóstico antes de iniciar cualquier tratamiento sistémico y se debe principalmente al desarrollo de mutaciones de novo en el EGFR y HER-2, lo que confiere menores respuestas al uso de TKIs. Esta se presenta en menos del 5% de los casos. Otras formas de resistencia primaria son mutaciones en K-ras, niveles elevados de IGF-1R y alteraciones en PTEN presentes en un 4.5%, mutaciones de novo en PIK3, las cuales se reportan en un 4.7% y para lo cual actualmente múltiples estudios se están llevando a cabo con diversas terapias blanco con actividad a este nivel como everolimus, ridaforolimus, temsirolimus o incluso tratamiento combinados con un TKI.<sup>(63)</sup>

### **Resistencia secundaria:**

Después de la exposición a un TKI, son dos los mecanismos principales en este tipo de resistencia, el primero es un cambio en la posición 2369 (codón 790) T790M debido a la sustitución del aminoácido metionina por treonina en el exón 20 del EGFR encontrado en el 50% de los casos, lo cual puede resultar en el bloqueo de los sitios de unión a nivel del receptor de erlotinib y gefitinib. Otras mutaciones menos comunes en el EGFR incluyen a L747 y D761Y del exón 19, así como T854A en el exón 21 las cuales son responsables del menos del 5% de los casos de resistencia.

Otro mecanismo de resistencia secundaria es la amplificación de MET encontrada en un 20%, esta mutación ocasiona activación en la cascada de señalización de PI3K/Akt/Mtor vía HER-3, y para lo cual actualmente se encuentra en investigación diversos estudios con moléculas pequeñas.<sup>(64)(65)</sup>

La presencia de mutación de T790M actualmente es un blanco de investigación para iniciar un tratamiento con un inhibidor irreversible de cinasa de tirosina como dacomitinib, neratinib, keratinib. Diversos estudios han demostrado el beneficio al administrar este tipo de tratamiento en aquellos pacientes con este tipo de mutaciones de resistencia y actualmente se encuentran estudios fase III en progreso.

Específicamente dacomitinib en un fase II demostró beneficio en supervivencia libre de progresión sobre erlotinib.<sup>(66)</sup> Sin embargo uno de los fármacos más prometedores en este sentido es afatinib.

## **Afatinib**

Como se sabe el EGFR (HER1 o ErbB1) juega un papel importante en diversas neoplasias, de tal manera que su inhibición con un TKI resulta crucial en el tratamiento de los pacientes con CPCNP. Sin embargo como es sabido desafortunadamente estas respuestas son transitorias 6 a 12 meses en promedio, tras los cuales eventualmente la mayoría de los pacientes recaerán y para lo cual nuevos fármacos están en estudio.

### **Mecanismo de acción:**

Un nuevo medicamento oral BIBW 2992 (Afatinib), una anilino-quinazolina, cuya función es el inhibir irreversiblemente al EGFR, HER-2 y HER-4 posee actividad contra las isoformas resistentes al tratamiento con erlotinib o gefitinib que tienen mutaciones en EGFR y HER-2. Esta molécula ha mostrado beneficios como agente único en pacientes pre-tratados que han progresado a pesar de la quimioterapia basada en platinos, con toxicidad mínima en comparación con la quimioterapia y actualmente ha sido evaluado como tratamiento de primera línea en CPCNP avanzado con promisorios resultados de eficacia.<sup>(67)(68)(69)(70)</sup>

El LUX-Lung 1 es un estudio fase IIb/III aleatorizado en 585 pacientes con CPCNP avanzado que habían progresado a 1 ó 2 líneas de tratamiento y que hubiesen recibido al menos 2 meses tratamiento con erlotinib ó gefitinib. Se administró afatinib junto con mejor soporte medico versus placebo y mejor soporte medico. Los resultados de este trabajo no mostraron diferencia en supervivencia global entre los dos grupos 10.8 contra 12 meses para afatinib y placebo respectivamente. Sin embargo se demostró mejor supervivencia libre de progresión en aquellos que se expusieron al afatinib comparado con placebo 3.3 versus 1.1 meses, cuando se encontraban con mutación del EGFR.

Por otro lado el control de la enfermedad luego de 8 semanas fue de 53% en el brazo de afatinib comparado con el 18% en el brazo de placebo. A pesar de que no se demostró beneficio en el objetivo primario, esto no disminuyó el importante valor de este nuevo TKI en relación a la respuesta objetiva del tumor, retraso de la progresión y a la mejoría de los síntomas relacionados al cáncer. Importante mencionar que el 24% de los pacientes en el brazo de placebo se cruzaron a recibir afatinib a la progresión.<sup>(71)</sup>

En un estudio fase II (LUX-Lung 2 ) realizado en 129 pacientes con CPCNP avanzado, con no más de una línea de tratamiento previo y con mutación en el EGFR y que no hubiesen recibido in TKI previo. Los pacientes recibieron afatinib 50 ó 40mg. Después de 22 meses de seguimiento en el 88% de los pacientes con mutaciones comunes se observó control de la enfermedad. La supervivencia libre de progresión fue de 10.1 meses de manera global, en relación a la supervivencia global para todos los pacientes esta fue de 24.8 meses. Específicamente la SG en segunda línea en los pacientes que recibieron afatinib fue de 23.3 meses y no se alcanzó en los pacientes que recibieron afatinib en primera línea.

Se demostró que este fármaco es activo en pacientes con adenocarcinoma pulmonar con mutación activa del EGFR de manera independiente de haber recibido un tratamiento previo, demostrando mayor beneficio en las mutaciones comunes (deleción del 19 y mutación del 21) con un mejor perfil de toxicidad la dosis de 40mg. Esto derivó en la planeación de diversos fase III.<sup>(72)</sup>

Recientemente se reportaron los resultados del estudio fase III LUX-Lung 3 realizado en 345 pacientes con CPCNP con enfermedad avanzada con histología adenocarcinoma y con mutación del EGFR (deleción del 19 en el 49% de los pacientes y mutación del L858R en el 40% de los casos, así como otras mutaciones en el 11%). Los pacientes se aleatorizaron a dos brazos, el brazo estándar con cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> y pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup> por 6 ciclos y en el brazo a comparar los pacientes recibieron afatinib 40mg vía oral al día.

Se demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión de 11.1 versus 6.9 meses a favor en el brazo de afatinib comparado con quimioterapia. Un análisis de los pacientes con mutaciones comunes reveló una diferencia de 13.6 contra 6.9 meses a favor del TKI en supervivencia libre de progresión. (HR= 0.47 [0.34-0.65]; p<0.001).

La tasa de respuesta reportada también demostró beneficio a favor de afatinib comparado con el brazo estándar de 56% contra 23% y en pacientes con mutación L858R la respuesta fue mayor 60% contra 22% respectivamente. Sin embargo la supervivencia global reportada fue de 16.6 contra 14.8 meses a favor de afatinib sin significancia estadística  $p= .60$ , por otro lado hubo un retraso en los síntomas asociados al cáncer a favor del TKI.

En este estudio la toxicidad reportada con el uso de afatinib se presentó de manera global en el 49% de los pacientes, siendo mas frecuentes la diarrea, rash, mucositis, paroniquia y resequedad en la piel, comparado con la quimioterapia donde se reportó náusea, hiporexia y vómito.<sup>(73)</sup> Un análisis separado de toxicidad y calidad de vida sobre LUX-Lung 3 reportó mejoría en los síntomas así como una mejoría de manera global y retraso en el empeoramiento de los síntomas en los pacientes que recibieron afatinib.<sup>(74)</sup>

En un estudio fase III (LUX-Lung 6) que incluyó 364 pacientes con CPCNP avanzado, con histología adenocarcinoma y con mutaciones comunes del EGFR (exón 19 y 21 en el 89% de los casos), aleatorizados a dos brazos de tratamiento con cisplatino  $75\text{m}^2$  más gemcitabina  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  en el día 1 y 8 cada 3 semanas, comparado con afatinib  $40\text{mg}$  día hasta la progresión en primera línea. Los resultados preliminares reportaron un beneficio en supervivencia libre de progresión de 11 contra 5.6 meses a favor del tratamiento con afatinib ( $\text{HR}=0.28$ ,  $p<0.001$ ). También se observó un beneficio en tasa de respuesta objetiva de 66.9 versus 23% y en relación al control de la enfermedad se demostró 92% contra 76% ambos a favor de afatinib; ambos con estadísticamente significativos. También se observó mejoría en el control de los síntomas de la enfermedad a favor del brazo experimental. Sin embargo a pesar de los beneficios mostrados, no hubo diferencia en relación a la supervivencia global 22 meses en ambos brazos.<sup>(75)</sup>

Por otro lado los efectos adversos reportados fueron similares a los ya conocidos en estudios previos, siendo de mayor frecuencia los dermatológicos y gastrointestinales en el brazo de afatinib. Actualmente otros estudios con este nuevo inhibidor irreversible LUX-Lung 5 y LUX-Lung-8 se encuentran en ensayo.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente un problema esperado en los pacientes con CPCNP es la resistencia que se desarrolla tras recibir un TKI. Hasta el momento uno de los fármacos que ha demostrado beneficio tras la progresión a erlotinib ó gefitinib sin la necesidad de administrar tratamiento citotóxico es el afatinib. En un estudio fase II; Lux-Lung 4 realizado en 62 pacientes tratados previamente con erlotinib, gefitinib ó ambos y donde se corroboró que el 82% de los pacientes cumplía criterios de resistencia a TKI. Este estudio demostró que afatinib tiene beneficio en este grupo de pacientes logrando control de la enfermedad durante 24 semanas en más del 50% de los pacientes.<sup>(76)</sup>

### **Toxicidad relacionada al uso de afatinib**

De manera general se puede decir que ciertas características son comunes con los principales inhibidores de cinasa de tirosina estudiados hasta el momento, como el mecanismo de acción, inclusive las tasas de respuestas muy similares entre ambos (erlotinib o gefitinib). Por otro lado, la toxicidad reportada de estos fármacos según los diversos estudios y de donde existe la mayor evidencia también son muy similares. Las principales reacciones secundarias al uso tanto de erlotinib como de gefitinib es el rash, diarrea, mucositis, hiporexia, así como alteraciones en uñas.

La toxicidad reportada de este nuevo inhibidor irreversible del EGFR, HER-2 y HER-4 según los diversos estudios fase II y fase III no difiere a la de otros TKI. Afatinib ocasiona como la mayoría de los TKI toxicidad principalmente a nivel dermatológico, gastrointestinal y en manos. Otras toxicidades reportadas con el uso de afatinib son: resequedad en la piel 27%, prurito 32%, ojo seco 19%, vomito 10%, neutropenia 2%, hiporexia 10%, anemia 5% entre otros, sin embargo en una proporción muy inferior.

En términos generales se acepta que dicha toxicidad es bien tolerada y bien controlada con sintomáticos, medicamentos tópicos, antibióticos o esteroides de ser necesarios. De acuerdo a los principales estudios con este fármaco estas son las principales reacciones adversas que se conocen hasta la fecha. (Cuadro 3)<sup>(71)(72)(73)(75)(76)</sup>

**Cuadro 3: Toxicidad asociada al uso de afatinib en estudios fase I, II y III**

Estudio	Toxicidad (%)						
	N	Rash	Diarrea	Mucositis	Paroniquia	Piel seca	Fatiga
LUX-Lung 1	585	78	87	61	39	16	29
LUX-Lung 2	129	90	97	50	80	27	27
LUX-Lung 3	345	89	95	72	56	29	17
Lux-Lung 4	62	91	100	85	69	22	40
LUX-Lung 6	364	80	88	51	32	NR	10

La evolución en cáncer de pulmón de células no pequeñas se debe en gran parte a un mejor conocimiento de la biología del tumor, lo que ha permitido el desarrollo de nuevas dianas moleculares que hoy en día tienen eficacia demostrada tajantemente. Sin embargo aún con toda esta revolución farmacológica en el CPCNP las opciones terapéuticas son escasas para los pacientes.

Por otro lado de acuerdo a los resultados demostrados sobre este nuevo inhibidor irreversible de HER-1, HER2 y HER-4 (afatinib). Actualmente existe evidencia sólida que apoya el uso de este nuevo fármaco en pacientes con CPCNP avanzado y con mutaciones del EGFR en primera y segunda línea. Hoy puede considerarse una opción más de tratamiento. (aprobado recientemente por la FDA)

Imprescindible se torna demostrar la susceptibilidad a estos nuevos medicamentos en la población mexicana.

## JUSTIFICACIÓN

En la actualidad los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en estadio avanzado representan un problema de salud pública a nivel mundial. En México como en otros países el cáncer de pulmón representa una de las principales causas de muerte por cáncer. Los pacientes con cáncer de pulmón tienen pocas opciones de tratamiento, la respuesta que se obtiene con la primera línea es transitoria y la mayoría de los pacientes eventualmente recaerá dentro de los primeros 12 meses.

Existe evidencia contradictoria con el uso de gefitinib de acuerdo a la población estudiada, actualmente se tiene evidencia del beneficio de este fármaco solamente en población asiática.

Tras la progresión a primera línea se acepta que un 50% de los pacientes no son candidatos a recibir una segunda línea de tratamiento citotóxico debido a un mal estado general.

Existen hasta el momento limitadas opciones de tratamiento en segunda línea para los pacientes que fallaron al primer esquema de quimioterapia o terapia blanco, de tal manera que es absolutamente necesario evaluar nuevos tratamientos para los pacientes con cáncer pulmonar.

En nuestro país no existe hasta el momento ningún estudio que evalúe la respuesta al afatinib en segunda línea en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas. Por otro lado se tiene evidencia sólida de la prevalencia de mutaciones en la población mexicana, de tal manera que es importante conocer la respuesta en pacientes mexicanos a este fármaco, además de que este podría ser mejor tolerado como segunda línea comparado con un tratamiento basado en quimioterapia.

## **OBJETIVOS**

### **General:**

El objetivo de este proyecto es evaluar la respuesta al afatinib en pacientes con CPCNP avanzado (etapas III o IV no operables) que han fracasado a un tratamiento estándar de primera y/o segunda línea de quimioterapia, con ó sin mutación del EGFR.

### **Específicos:**

- Evaluar la supervivencia global de los pacientes con cáncer pulmonar metastásico con ó sin mutación del EGFR que recibieron afatinib como segunda línea.
- Evaluar la supervivencia libre de progresión de los pacientes con cáncer pulmonar metastásico con ó sin mutación del EGFR que recibieron afatinib como segunda línea.
- Evaluar las tasas de respuesta en los pacientes que recibieron este nuevo inhibidor irreversible de la familia HER en pacientes con cáncer pulmonar metastásico con o sin mutación del EGFR.
- Evaluar los tipos y grados de toxicidad del afatinib, así como factores asociados a severidad en la toxicidad en los pacientes que se expusieron al fármaco.
- Evaluar la prevalencia de mutaciones del EGFR, en pacientes con CPCNP metastásico y su asociación con la respuesta a este nuevo inhibidor irreversible de la familia HER.
- Evaluar la calidad de vida en los pacientes con CPCNP que recibieron afatinib.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado que fallaron a una ó dos líneas de tratamiento previo con quimioterapia, son sensibles al uso de inhibidor irreversible (afatinib) de EGFR, HER-2 y HER-4.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño de la investigación**

Se trata de un estudio prospectivo, no aleatorizado, descriptivo y analítico.

### **Universo o población**

Todos los pacientes con cáncer pulmonar metastásico que progresaron a una ó dos líneas de quimioterapia.

### **Muestra**

Pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico del Instituto Nacional de Cancerología de México que progresaron a una ó dos líneas de quimioterapia.

**Criterios de inclusión.**

Pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico del Instituto Nacional de Cancerología de México que progresaron a una ó dos líneas de quimioterapia previa en el periodo comprendido de diciembre de 2010 a febrero de 2013.

**Criterios de exclusión.**

- Pacientes que progresaron al tratamiento ó fallecieron durante el estudio
- Pacientes que abandonaron el tratamiento
- Pacientes que presentaron toxicidad inaceptable ó G4
- Pacientes que no cumplieron como mínimo 2 meses de tratamiento y en los cuáles no fue posible evaluar la respuesta objetiva al tratamiento.

**Criterios de eliminación.**

- Pacientes con ECOG de 3 ó más

## Estrategia general

Los criterios de elegibilidad principales fueron: Diagnóstico histológico documentado de CPCNP localmente avanzado inoperable, recurrente o metastásico (Etapa Clínica: IIIB o IV). Evidencia de enfermedad, edad mayor o igual a 18 años, ECOG 0-2, haber recibido al menos un ciclo de quimioterapia sistémica. Los pacientes debieron recuperarse de toxicidades agudas de cualquier terapia previa. Exámenes de laboratorio generales en parámetros aceptables. Capacidad para cumplir con los procedimientos del estudio y del seguimiento. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Se brindó tratamiento con afatinib 50mg al día de manera continua a los pacientes candidatos a ingresar al estudio, al contar en el Instituto Nacional de Cancerología de México con expediente clínico electrónico se anotaron en dicho expediente los datos de las diferentes variables incluidas en el estudio, tales como, **del tumor:** histología, estadio clínico, presencia de mutaciones en el EGFR, tipo de mutación, mutación de T790, presencia de mutaciones complejas, número de metástasis; **del tratamiento:** número de tratamiento previos, fecha de inicio del tratamiento, dosis inicial, reducción de dosis, toxicidad relacionada al afatinib (rash, diarrea, mucositis); tipo de respuesta al tratamiento, tiempo a la progresión, supervivencia global, así como fecha de la progresión ó muerte; **del paciente:** las variables incluidas fueron edad, género, peso, talla, superficie corporal, ECOG, estado nutricional, índice de masa corporal, antecedente de tabaquismo, exposición al humo de leña, nivel de hemoglobina, uso previo de TKI .

Otras variables incluidas en este estudio fueron el antígeno carcinoembrionario al momento de la progresión, diagnóstico de diabetes mellitus, tratamiento con metformina.

#### Cuadro 4

Todos los pacientes debían contar con una tomografía basal al momento de ingresar al estudio. Se evaluaron los pacientes una vez al mes de manera clínica y de manera objetiva cada 2 meses con tomografía ó si se requería se utilizó PET-CT. Se realizó mediciones de respuesta bajo los criterios establecidos de RECIST 1.0; la toxicidad fue evaluada bajo los criterios del CTCAE versión 4.0 y registrada en cada consulta en el expediente electrónico.

En los pacientes en los que se presentó toxicidad grado 3 y 4 se redujo la dosis a 40mg y de ser necesario a 30mg. Si la toxicidad fue considerada inaceptable por el paciente éste se excluía del estudio.

Se realizó biopsia trucut guiada por tomografía computarizada en todos los pacientes y se envió la muestra para análisis en el departamento de patología del Instituto Nacional de Cancerología de México. La extracción del ADN se llevo acabo de los bloques de parafina bajo procedimiento estándar utilizando el Kit QIAamp DNAFFPE (QUIAGEN) y de acuerdo a las especificaciones del fabricante.

El dominio cinasa del EGFR fue amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se realizaron dos pruebas de PCR separadas cada una con su correspondiente primers, y posteriormente se realizó amplificación de los principales genes del EGFR 19 y 21.

Respecto a la valoración de la calidad de vida de los pacientes, se utilizaron cuestionarios escritos de la EORTC, QLQ-C30 y de manera específica para cáncer de pulmón se realizó LC-13. Se realizó un análisis basal y otra segunda valoración a los 2 meses del tratamiento. La valoración nutricional se llevo acabo de acuerdo a la evaluación global subjetiva. Se creó una base de datos con todas las variables, para su análisis.

<b>Cuadro 4: Variables del estudio</b>		
<b>Del tumor</b>	<b>Del tratamiento</b>	<b>Del paciente</b>
Histología	Fecha de inicio de tratamiento	Edad
Subtipo histológico	Dosis	Género
Etapas clínicas	Reducción de dosis	Peso
Mutación de EGFR	Toxicidad: Rash/Diarrea/Mucositis	Talla
Mutación Exón 18	Respuesta al tratamiento	Superficie corporal, IMC
Mutación Exón 19	Respuesta completa (RC); parcial (RP)	ECOG, Karnofsky
Mutación L858R exón 21	Enfermedad estable (EE)	Estado nutricional
Mutación de T790	Tiempo a la progresión	Antecedente de tabaquismo
Mutaciones mixtas	Supervivencia global	Exposición a humo de leña
Número de metástasis	Fecha de progresión	DM2 y Tx con metformina

## **Métodos y Técnicas de recolección de la información**

Las características basales de los pacientes; clínicas, de imagen y de patología, así como su seguimiento de manera mensual (valoración clínica) y de manera bimensual (valoración de la respuesta por imagen) se anotaron en el expediente electrónico de cada paciente; con énfasis en la toxicidad presentada al tratamiento con afatinib. Se creó una base de datos con los resultados de todas las variables incluidas en el estudio. La calidad de vida se extrajo de los cuestionarios escritos y se anexaron a la base de datos.

## **Plan de análisis estadístico**

Se realizó una base de datos con las diferentes variables incluidas en el estudio. Se analizaron las diferentes variables clínicas y demográficas utilizando estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Por el método de análisis de univarianza y análisis de correlación se realizó un análisis de las diferentes variables y se correlacionaron con la respuesta al tratamiento, además se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para ello. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión se realizaron utilizando el Método de Kaplan Meier. Se utilizó sistema operativo SPSS v. 20 para el análisis.

## **Plan de presentación de la información**

Este proyecto será presentado en sesión departamental en el área de oncología médica del Instituto Nacional de Cancerología de México y se envió a participar como poster en el congreso anual de la Sociedad Mexicana de Oncología 2013. Además se buscará aprobación del mismo para publicación en una revista nacional y/o internacional

## RESULTADOS:

De 84 pacientes incluidos en el estudio el 72.6 % correspondía al sexo femenino y el 27.4% al sexo masculino; la edad promedio de los pacientes fue de 59 años con un rango de +/- 14 años. En todos los pacientes la histología fue adenocarcinoma (97.6%) y en solo 2 pacientes el tipo histológico correspondió al tipo epidermoide (2.3%). El mayor porcentaje de los pacientes tenía una etapa clínica IV (95.2%) al momento de iniciar el tratamiento, el resto de los pacientes se encontraron en una estadio clínico IIIb (4.7%). El 7.1% de los pacientes al momento de iniciar el tratamiento tenía ECOG de 0; el 84.5% (71 pacientes) ECOG de 1; y el 8.3% tenía ECOG de 2. En el 38% se encontró antecedente de tabaquismo (previo ó actual); y la exposición al humo de leña estuvo presente en el 40.5% de los pacientes. El 42% había recibido 1 esquema de quimioterapia y el 57% restante recibió 2 líneas de quimioterapia principalmente basadas en platino y taxanos (63%); se incluyeron 11 pacientes que habían recibido previamente un TKI (12% de la muestra). Las pruebas de función renal, hepática y hematológica en todos los pacientes al inicio del estudio se encontraban dentro del rango de los parámetros normales.

Se realizó análisis de mutación en el 50% de la muestra, en la mitad de los pacientes no fue posible realizar el perfil mutacional por material insuficiente. La prevalencia de mutaciones encontradas en la población analizada fue del 64%; que correspondió a 27 de 42 pacientes.

Del total de la mutaciones encontradas, la mas común fue la delección del exón 19 la cual se presentó en el 16.7% (14 pacientes); en un 10.7% se encontró la mutación de L858R (9 pacientes) y la mutación del exón 18 se encontró en 4 pacientes (4.8%); mutaciones de resistencia de T790M en 5 pacientes, que correspondió al 6% de la muestra; en el 2.4% se encontraron mutaciones no comunes (20S7681 y L861Q). Las llamadas mutaciones complejas ó mixtas estuvieron presentes en el 7%, correspondiente a 6 pacientes. Tabla 1 características basales.

**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes**

<b>Característica</b>	<b>N= 84 Pacientes No</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo</b>		
Mujer	61	72.6%
Hombre	23	27.4%
<b>Edad</b>		
Media	59.3 años	100%
Rango de edad	+/- 14 años	
<b>ECOG</b>		
0	6	7.1%
1	71	84.5%
2	7	8.3%
<b>Histología</b>		
Adenocarcinoma	82	97.6%
Epidermoide	2	2.3%
<b>Etapa clínica</b>		
IIIb	4	4.7%
IV	80	95.2%
<b>Tabaquismo</b>		
Nunca	52	61.9%
Pasado ó Actual	32	38.1%
<b>Exposición a humo de leña</b>		
Presente	34	40.5%
Negado	50	59.5%
<b>No de Tx previos</b>		
1	36	42.8%
2 ó más	48	57.2%
<b>TKI previo</b>		
Si	11	12%
No	73	88%
<b>Mutación del EGFR</b>	27	32.1%
Mutación del exón 18	4	4.8%
Delección del exón 19	14	16.7%
Mutación de L858R del exón 21	9	10.7%
T790M	5	6%
Mutaciones Complejas	6	7%
Otras	2	2.4%
Desconocida/No realizada	42	50%
<b>Número de metástasis</b>		
1	24	28.6%
2	31	36.9%
3 ó más	29	34.5%

### **En relación al tratamiento:**

De 84 pacientes que iniciaron afatinib, fue necesario realizar una reducción de la dosis inicial (50mg) a 40mg en el 73.8% (62 pacientes); principalmente por toxicidad; en un 15.3 % de los pacientes fue necesario la reducción hasta los 30mg. Solo en 1 paciente el tratamiento fue suspendido debido a toxicidad inaceptable. 8 pacientes abandonaron el estudio por decisión propia (no asociado a toxicidad), no se evaluaron para respuesta.

La toxicidad que se asoció al uso de afatinib fue principalmente diarrea y rash, presentándose en el 92% y 68% respectivamente; de estas la toxicidad grado 3 se presentó en el 34% y 11.9%; el grado 4 solo se presentó asociada a la diarrea en el 2.4%. Mucositis y paroniquia estuvieron presentes en el 64% y 38% de los pacientes (10.7% y 1.2% respectivamente fue grado 3). Otros efectos adversos comunes fueron: fatiga, vómito y náusea con un porcentaje de presentación del 29%, 20% y 20% respectivamente, ninguna mayor a grado 2. En el 7.1% de los pacientes se presentó prurito y ojo seco; la toxicidad hematológica (anemia y neutropenia) fueron poco comunes.

Las principales toxicidades y grados se describen en la tabla 2.

<b>Tabla 2. Frecuencia de eventos adversos asociados al uso de afatinib</b>					
<b>Evento</b>	<b>EAs Global (%)</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>Diarrea</b>	<b>92.0%</b>	23%	32%	<b>34%</b>	<b>2.4%</b>
<b>Rash/acné</b>	<b>66.7%</b>	33%	21%	<b>11.9%</b>	<b>0%</b>
<b>Mucositis</b>	<b>64.3%</b>	29%	23%	<b>10.7%</b>	<b>0%</b>
<b>Paroniquia</b>	<b>38.1%</b>	25%	11%	<b>1.2%</b>	<b>0%</b>
<b>Prurito</b>	<b>7.1%</b>	7.1%	0%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Ojo seco</b>	<b>7.1%</b>	3.6%	3.6%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Fatiga</b>	<b>29%</b>	15.5%	9.5%	<b>4.8%</b>	<b>0%</b>
<b>Náusea</b>	<b>20%</b>	14.3%	6%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Vómito</b>	<b>20%</b>	16.7%	3.6%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>2.4%</b>	1.2%	1.2%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Anemia</b>	<b>7%</b>	7.1%	0%	<b>0%</b>	<b>0%</b>
<b>Neuropatía</b>	<b>1.2%</b>	3.6%	0%	<b>0%</b>	<b>0%</b>

### **Respuesta al tratamiento**

De la muestra analizada en 8 pacientes no fue posible realizar una valoración de la respuesta objetiva debido a que no se contó con imagen para ello. En el resto de los pacientes (76) se logró control global de la enfermedad en el 76% de la muestra, en un 50% se obtuvo respuesta objetiva; 2 pacientes lograron obtener respuesta completa 2.6%; el 47.4% de los pacientes logró respuesta parcial y el 26.3 % de los pacientes mantuvieron enfermedad estable; un 23% de los pacientes no lograron ningún tipo de respuesta y progresaron al afatinib (18 pacientes). Tabla 3.

<b>Tabla 3. Respuestas al tratamiento con afatinib</b>		
<i>Respuesta</i>	<i>Tasa de respuesta No</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
<b>Total de pacientes</b>	<b>76</b>	<b>100%</b>
<b>Control Global de la Enfermedad (RC+RP+EE)</b>	<b>58</b>	<b>76%</b>
<b>Respuestas Objetivas (RC + RP)</b>	<b>38</b>	<b>50%</b>
<b>Respuesta completa</b>	<b>2</b>	<b>2.6%</b>
<b>Respuesta parcial</b>	<b>36</b>	<b>47.4%</b>
<b>Enfermedad estable</b>	<b>20</b>	<b>26.3%</b>
<b>Progresión de la enfermedad</b>	<b>18</b>	<b>23.7%</b>
<b>No evaluable</b>	<b>8</b>	<b>9.6%</b>

La mediana de seguimiento en este estudio fue de 8.8 meses [ 0.23 meses a 23.7 meses ] con un IC de 5.7 – 14.1; tras los cuales se observó de manera global en todos los pacientes una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.9 meses, la supervivencia global al momento del análisis aún no se alcanzaba.

De manera global se realizó un análisis con el objetivo de evaluar que factores pudieran estar asociados a la respuesta con afatinib; se incluyeron diversos factores que pudieran estar asociados tales como: género, edad, ECOG, tabaquismo presente o pasado, así como la asociación con la presencia de mutaciones del EGFR, asociación con el desarrollo de rash y el antecedente de haber recibido previamente un TKI. Los resultados de este análisis de correlación entre la respuesta con afatiinib y las diferentes variables incluidas se describen en la tabla 4.

<b>Tabla 4. Factores asociados con respuesta al afatinib</b>		
<i>Variable</i>	<i>Tasa de Respuestas</i>	<i>P</i>
<b>Sexo</b>		
Mujer	50%	1
Hombre	50%	
<b>Edad</b>		
<60 años	43.9%	0.25
>60 años	57.2%	
<b>ECOG</b>		
0	66%	<b>0.031</b>
1	53%	
2	0%	
<b>Tabaco</b>		
Negativo	57%	0.093
Positivo	37%	
<b>Mutación negativa</b>	12.5%	<b>0.02</b>
<b>Mutación positiva</b>	71.4%	
<b>Rash</b>		
No	31.8%	<b>0.043</b>
Si	57.4%	
<b>TKI previo (Primera línea)</b>		
No	54.2%	<b>0.05</b>
Si	25.3%	

Se analizaron diferentes variables y de manera específica se evaluó su asociación con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, se incluyeron para dicho análisis factores como el género, la edad mayor o menor a 60 años, la presencia de tabaquismo pasado o actual, la mutación del EGFR, así como el desarrollo de rash posterior al inicio de tratamiento; también se analizó la relación existente en aquellos pacientes que previamente habían recibido un TKI con la SG. Los resultados se muestran en las tablas 5 y 6.

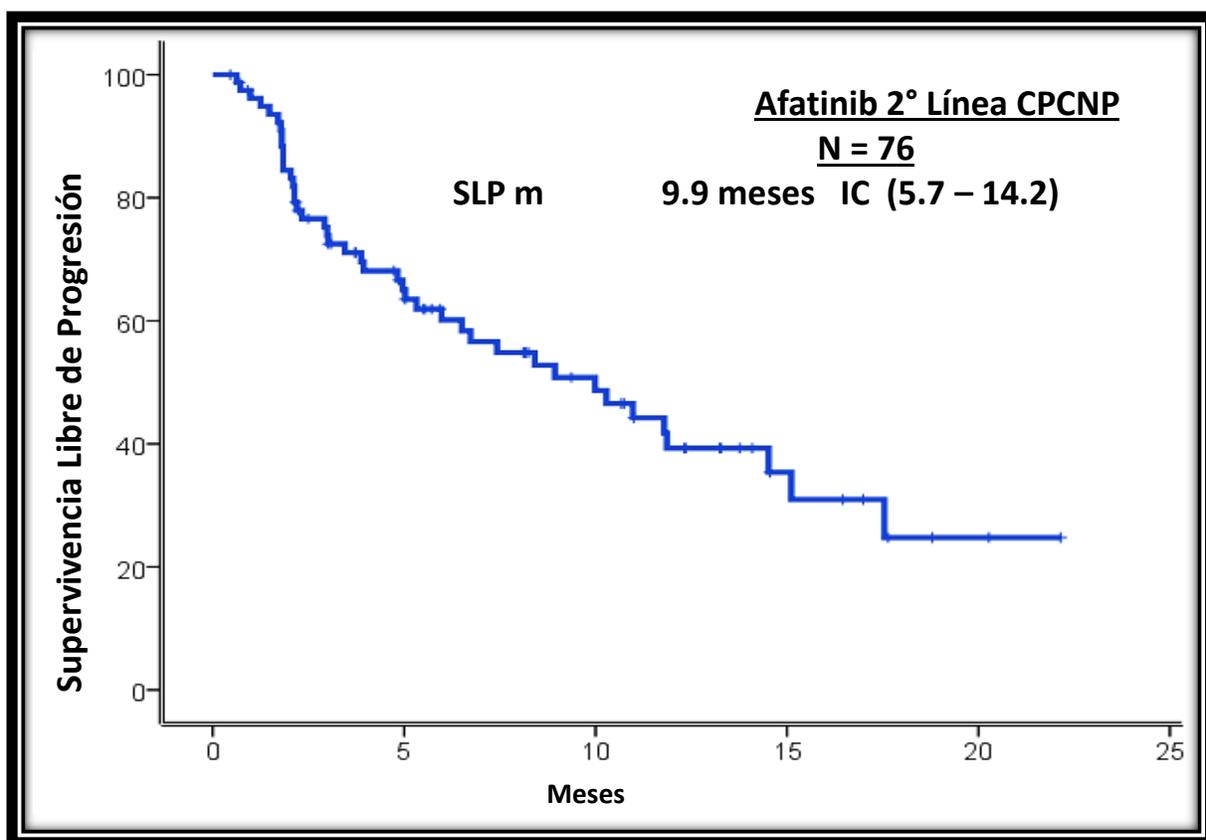
<b>Tabla 5. Factores asociados a Supervivencia Libre de Progresión</b>			
<b>Análisis univariado</b>			
<i>Seguimiento 0.23-23.7 m</i>	<i>SLP</i>	<i>IC</i>	<i>P</i>
<b>SLP Global</b>	<b>9.9 meses</b>	<b>5.7 - 14.2</b>	
<b>Sexo</b>			
Mujer	11.8	6.8 – 16.8	<b>0.235</b>
Hombre	6.5	2.8 – 10.2	
<b>Edad</b>			
<60 años	8.9	5.5 – 12.3	<b>0.516</b>
>60 años	9.9	3.7 - 16.2	
<b>Tabaco</b>			
Negativo	10.9	6.9 – 14.9	<b>0.122</b>
Positivo	6.5	0 – 5.3	
<b>EGFR Mutado</b>			
Negativo	5.3	2.5 – 7.9	<b>0.02</b>
Positivo	11.4	6.8 – 14.1	
<b>Desarrollo de Rash</b>			
No	4.9	0.7 – 9.2	<b>0.05</b>
Si	10.3	10.3 – 13.5	

<b>Tabla 6. Factores asociados a Supervivencia Global</b>		
<b>Análisis univariado</b>		
<b>Supervivencia Global</b>	<b>No Alcanzada</b>	
<i>Seguimiento 0.23-23.7 m</i>	<i>SG a 1 año (%)</i>	<i>P</i>
<b>Sexo</b>		
Mujer	68.5%	<b>0.235</b>
Hombre	90.7%	
<b>Edad</b>		
<60 años	81.5%	<b>0.278</b>
>60 años	80.3%	
<b>Tabaco</b>		
Negativo	83.5%	<b>0.05</b>
Positivo	57.7%	
<b>EGFR Mutado</b>		
Negativo	22.9%	<b>0.004</b>
Positivo	88.4%	
<b>Desarrollo de Rash</b>		
No	70.8%	<b>0.138</b>
Si	89.6%	
<b>Respuesta al afatinib</b>		
Sin respuesta al afatinib	89.5%	<b>0.003</b>
	60%	

A continuación se muestran las gráficas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en CPCNP tras recibir afatinib como segunda línea de tratamiento.

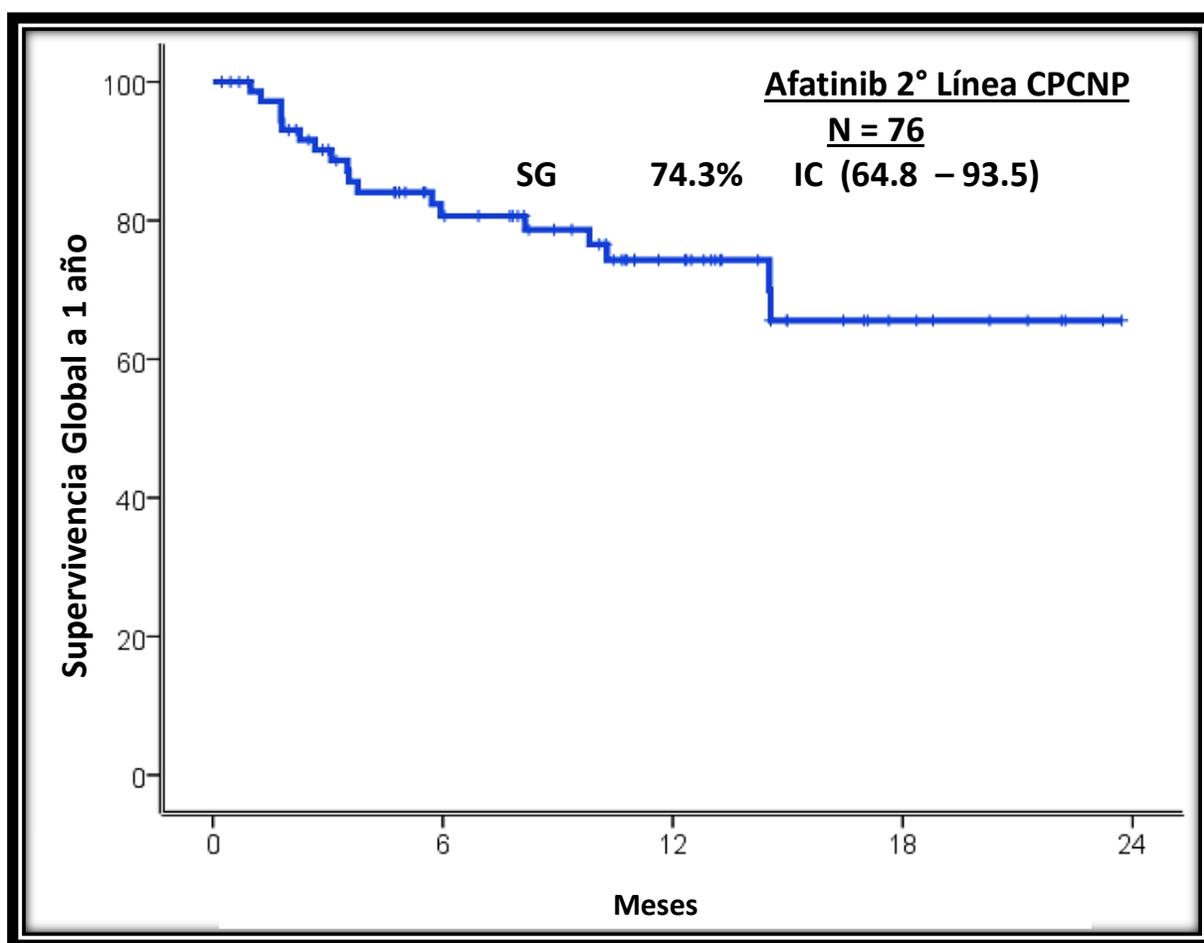
## Supervivencia Libre de Progresión con afatinib CPCNP 2° línea

INCAN

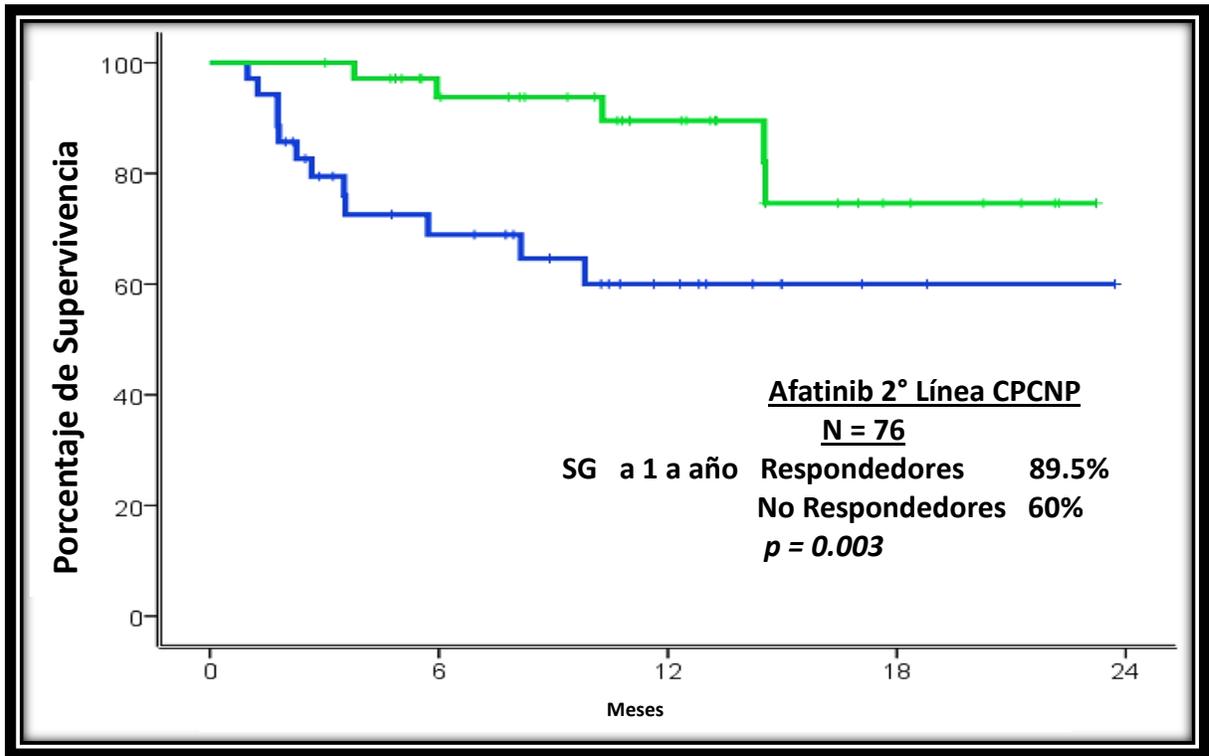


## Supervivencia Global a 1 año con afatinib CPCNP 2° línea

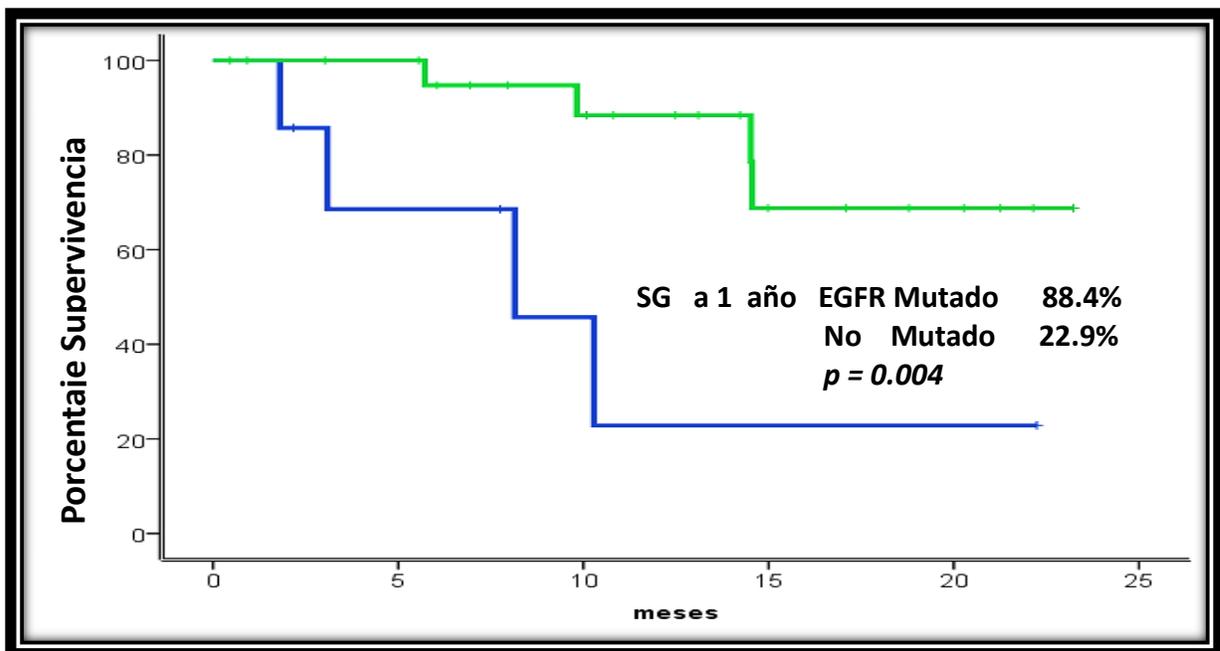
INCAN



**Supervivencia Global a 1 año con afatinib CPCNP 2° línea  
Respondedores Vs No Respondedores  
INCAN**

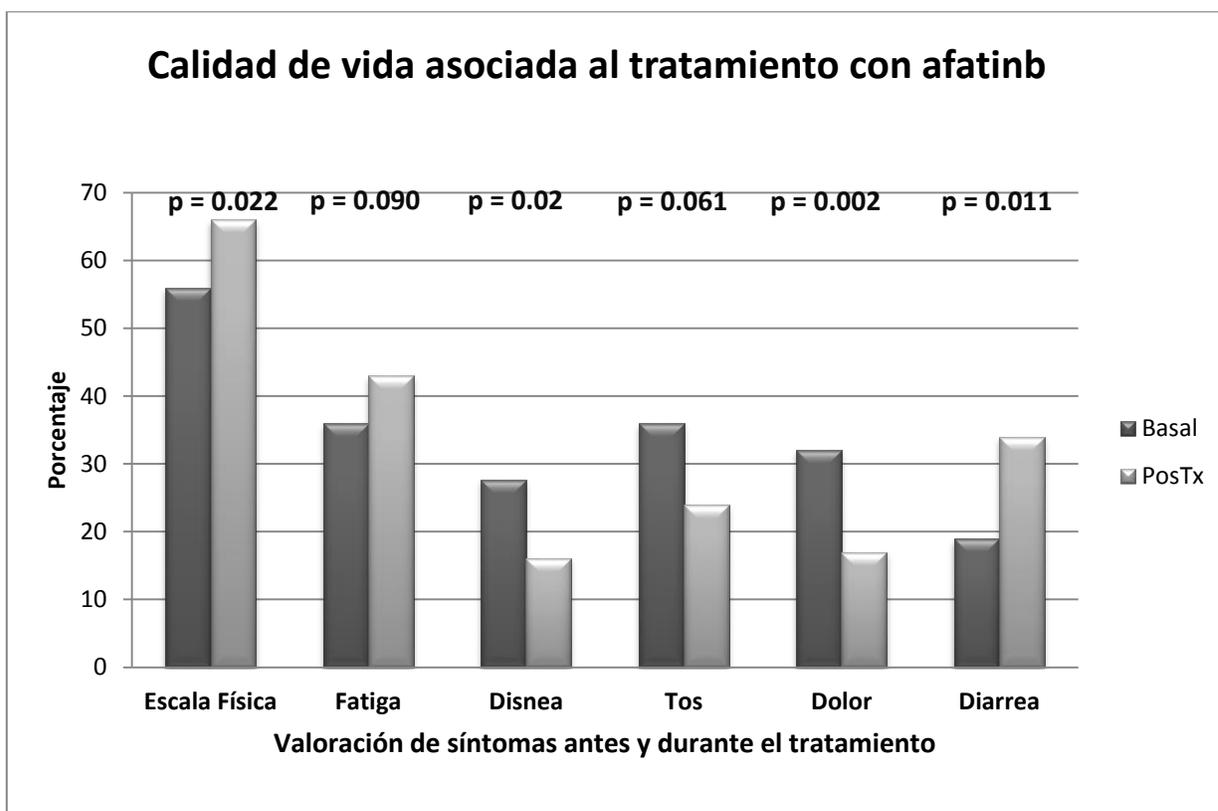


**Supervivencia Global a 1 año con afatinib CPCNP 2° línea  
EGFR Mutado vs No Mutado  
INCAN**



Por otro lado, el análisis de calidad de vida de los pacientes se logró realizar en el 80% de la muestra y donde se analizaron diferentes variables clínicas y la asociación con la respuesta al tratamiento. Las principales se describen a continuación.

**Gráfica 1.**



En este estudio importante mencionar que tras la progresión al afatinib un 32% de los pacientes debido a sus condiciones clínicas iniciaron una tercera línea de tratamiento, principalmente basada en quimioterapia.

Por otro lado, debido a la toxicidad presentada se realizó un análisis independiente con diferentes variables clínicas de los pacientes y se evaluó su asociación con la severidad en la toxicidad por afatinib, los resultados se describen en la tabla 7.

<b>Tabla 7. Factores asociados con toxicidad gastrointestinal al afatinib</b>				
<b>Variable</b>	<b>Diarrea G3/4 (%)</b>	<b>Mucositis G3/4 (%)</b>	<b>Todos los eventos adversos G3/4 (%)</b>	<b>Reducción de dosis %</b>
<b>Mujer</b>	44.4	33.3	64.8	59.3
<b>Hombre</b>	22.2	15.8	36.8	36.8
	<b>p=0.094</b>	<b>P:0.146</b>	<b>p=0.034</b>	<b>p=0.092</b>
<b>ECOG</b>				
<b>0-1</b>	36.9	24.2	53.1	53.0
<b>2 ó más</b>	57.1	71.4	100	57.1
<b>P</b>	<b>p:0.419</b>	<b>P:0.018</b>	<b>P:0.017</b>	<b>p:0.836</b>
<b>IMC</b>				
<b>≤18.5</b>	47.1	38.5	55.9	56.4
<b>&gt;18.5</b>	31.6	17.6	59	50
<b>P</b>	<b>p=0.179</b>	<b>p:0.05</b>	<b>p:0.79</b>	<b>p:0.584</b>
<b>Superficie Corporal</b>				
<b>≤1.7m<sup>2</sup></b>	40.7	38.9	64.8	59.3
<b>&gt;1.7m<sup>2</sup></b>	33.3	0	36.8	36.8
<b>p</b>	<b>p:0.572</b>	<b>p=0.001</b>	<b>p=0.0034</b>	<b>p:0.092</b>
<b>Malnutrición</b>				
<b>SGA A</b>	29	16.1	38.7	32.3
<b>SGA B+C</b>	36.3	38.1	71.4	69
	<b>p:0.136</b>	<b>p=0.04</b>	<b>p=0.005</b>	<b>p:0.002</b>
<b>Hemoglobina (mg/dl)</b>				
<b>&lt;12mg/dl</b>	68.8	28.1	81.2	75
<b>&gt;12mg/dl</b>	30.4	31.2	50.9	47.4
<b>P</b>	<b>p:0.005</b>	<b>p:0.804</b>	<b>P:0.03</b>	<b>P:0.05</b>

SGA: Evaluación Global Subjetiva (A=Bien nutrido; B=Moderadamente desnutrido; C=Severamente desnutrido).

## DISCUSIÓN

En este estudio fase II con 84 pacientes incluidos diagnosticados de CPCNP en estadio avanzado se logró valoración de la enfermedad en el 90% de la muestra. Se encontró una prevalencia de mutaciones elevada cercana al 65%, superior a lo reportado en la población mexicana por Arrieta y cols.<sup>(32)</sup> Sin embargo el análisis mutacional en nuestro estudio solo fue factible llevar a cabo en el 50% de la muestra. De las mutaciones en el EGFR, se encontró que existe una mayor prevalencia en la delección del exón 19 y la mutación puntual L858R del exón 21, lo que se asemeja a descrito en la literatura.<sup>(73)</sup> Por otro lado en este estudio se encontraron mutaciones de novo complejas ó mutaciones de resistencia en un 10% aproximadamente; debido a que no se realizó análisis de correlación (debido al tamaño de la muestra ) entre este subgrupo de pacientes y su asociación con la supervivencia no, es posible concluir si existe ó no un impacto negativo en pacientes con mutaciones de resistencia y la falta de respuesta al afatinib. Un estudio publicado por N. Katakami con una muestra pequeña de pacientes reporta que existe un beneficio modesto con afatinib en este tipo de pacientes.<sup>(76)</sup>

En relación a los eventos adversos asociados con la administración de afatinib encontramos que a nivel gastrointestinal y dermatológico de manera global (diarrea y rash) fueron elevados (tabla 2); sin embargo similar a lo reportado en LUX-Lung 3<sup>(73)</sup> y LUX-Lung 6<sup>(75)</sup>, incluso ligeramente inferior a lo que se reportó en LUX-Lung 4<sup>(76)</sup>; no obstante la diarrea grado 3 fue superior en nuestro estudio, a pesar de ello solo un paciente abandonó el tratamiento por considerar inaceptable dicha toxicidad; solo el 2% de los pacientes presentó toxicidad grado 4.

Debido a las reacciones adversas presentadas, importante mencionar que un porcentaje elevado de los pacientes requirió una disminución en la dosis inicial del tratamiento y; donde un 15% de los pacientes dicha reducción fue hasta los 30mg. Sin embargo al momento de iniciar este estudio la dosis aprobada era de 50mg (LUX-Lung 1).<sup>(71)</sup> Quedando después establecida una dosis de 40mg de acuerdo al LUX-Lung 2 y la cual actualmente es la dosis aprobada por la FDA;<sup>(72)</sup> y donde la mayoría de nuestros pacientes se mantuvo con esta dosis durante su tratamiento.

Por otro lado en este momento no es posible saber si esta reducción de la dosis por debajo de los 40mg afecta la respuesta al afatinib; por lo que se requiere de un mayor seguimiento de estos pacientes. En lo que respecta a los eventos adversos a otro niveles (hematológico, renal y hepático) la toxicidad reportada fue muy baja, lo que corresponde a los descrito en los principales estudios.<sup>(33)(41)(73)</sup>

Debido a la frecuencia de eventos adversos presentados, se realizó un análisis independiente de factores asociados a toxicidad con afatinib; encontramos que existe una correlación estadísticamente significativa entre la severidad en la toxicidad por afatinib y un mal estado funcional, género femenino, desnutrición, niveles de hemoglobina bajos y superficie corporal  $< 1.7m^2$ . De este análisis mencionar que, de las variables incluidas solo la desnutrición se asoció de manera independiente con una reducción en la dosis de afatinib, siendo estadísticamente significativo (tabla 7). Queda la duda si este subgrupo de pacientes probablemente requieran de manera inicial una reducción en la dosis de afatinib, una vez que se sabe presentaran toxicidad importante; se requiere de una muestra mayor para poder predecir con mayor evidencia que las características encontradas en nuestro ensayo se asocian de manera importante con un mayor grado de toxicidad gastrointestinal por afatinib.

Mencionar que al momento del análisis de este estudio no encontramos en la literatura estudios que evalúen factores asociados a toxicidad como los descritos en este fase II.

En relación a las respuestas, mencionar que el 76% de los pacientes logró control global de la enfermedad (RC+RP+EE), en el 50% se lograron respuestas objetivas, y se logró mantener enfermedad estable en una cuarta parte de los pacientes. Esto se correlaciona con las respuestas reportadas en el metaanálisis publicado por Petrelli con los principales TKI pero en primera línea<sup>(11)</sup>; por otro lado las respuestas obtenidas en este fase II, son similares a las reportadas (56 y 70%) con afatinib en primera y segunda línea (LUX-Lung 3 y LUX-Lung 2).<sup>(73)(72)</sup> Por otro lado mencionar que el 25% de la muestra progresó al tratamiento; dicho de otra manera 3 de cada 4 pacientes en nuestro estudio presentaron algún tipo de respuesta con afatinib. Encontramos que la exposición previa a un TKI disminuye la tasa de respuesta en un 30%; de la misma forma aquellos pacientes con antecedente de tabaquismo donde la tasa de respuesta disminuye un 25%.

En relación a la supervivencia obtenida tras un seguimiento de 8.8 meses, encontramos de manera global un impacto positivo en nuestra población con afatinib en relación a supervivencia libre de progresión, la cual fue muy cercana a los 10 meses. Encontramos que aquellos pacientes con mutación común del EGFR alcanzaron una SLP de 11.4 meses comparado con 5.3 meses en aquellos pacientes sin la mutación, siendo estadísticamente significativo. Esta SLP es prácticamente la misma a la reportada por Lecia V. Sequist<sup>(73)</sup> y YI-LONG WU.<sup>(75)</sup> Sin embargo estos estudios se desarrollaron en primera línea; en segunda línea los resultados obtenidos en nuestro ensayo se encuentran por encima a lo reportado en los estudios INTEREST<sup>(51)</sup> y TITAN<sup>(54)</sup> con gefitinib y erlotinib respectivamente donde la SLP en ambos fue alrededor de 3 meses.

Diversos fase III <sup>(53)(57)</sup> reportan como factor predictivo de respuesta a TKI el desarrollo de rash, nosotros encontramos que aquellos pacientes que desarrollaron rash tuvieron una mayor SLP de 10.3 meses versus aquellos que no lo presentaron de 4.9 meses de igual manera estadísticamente significativo.

Al momento del análisis la SG aún no se alcanzaba, sin embargo la supervivencia global a un año en nuestro estudio fue de 74.3%; de igual manera se encontró una mejor respuesta en pacientes con mutación del EGFR con respuestas del 88% versus 22% en aquellos pacientes sin la mutación mostrando significancia estadística; comparado con lo reportado en segunda línea con gefitinib y erlotinib (INTEREST y TITAN), donde la tasa de respuesta a 1 año fue del 32 y 26% respectivamente, nuestros resultados se encuentran muy por encima a estos TKIs. De igual manera, comparando la SG a 1 año donde la tasa de respuesta reportada fue del 29% por Hanna en su fase III con quimioterapia (pemetrexed ó docetaxel). <sup>(46)</sup> Estas fueron inferiores a lo reportado en nuestro estudio.

Por otro lado en el análisis de factores asociados a SG se encontró que existe una diferencia del 30% a favor de aquellos pacientes que lograron algún tipo de respuesta con afatinib versus aquellos que no respondieron, siendo estadísticamente significativo. Otros factores como el género o la edad no influyeron en la supervivencia libre de progresión ó la supervivencia global.

En relación a la calidad de vida encontramos un impacto deletéreo en la misma asociada a la presencia de diarrea, mucositis y fatiga, sin embargo no alcanzo significancia estadística; por otro lado se presentó mejoría de manera global en el estado físico, disnea y dolor torácico, siendo estadísticamente significativo. Nuestros resultados son muy similares a los reportados en calidad de vida del LUX-Lung 3.

## CONCLUSIONES

Se demuestra que existe en nuestra población un elevado porcentaje de mutaciones de EGFR y más importante aún que existe una asociación entre la mutación y respuesta al afatinib, impactando de manera positiva en la SLP y SG, superior en respuestas a otros esquemas en segunda línea. Destacar que en pacientes que previamente recibieron un TKI, afatinib demostró también respuesta como segunda línea.

Se demuestra que existe una mejoría en calidad de vida en aspectos sumamente importantes como el estado global funcional, dolor torácico y la disnea.

Este es el primer estudio que demuestra que características clínicas se asocian a severidad en toxicidad gastrointestinal por afatinib; dichos factores deberían tenerse presentes al iniciar tratamiento para evitar en lo máximo dicha toxicidad. Más importante aún, queda la duda si una dosis fija de afatinib es la más indicada en todos los pacientes, quizá sea necesario iniciar tratamiento ajustado a todos estos parámetros.

Este es el primer estudio que existe en población mexicana reportado hasta el momento donde se evalúa la respuesta al afatinib en segunda línea en CPCNP. Se demuestra en esta fase II que la población mexicana es susceptible al tratamiento con afatinib, por lo que en nuestra población su indicación es factible, con excelentes respuestas y mejoría en la calidad de vida.

## BIBLIOGRAFIA

1. De vita, Hellman and Rosenberg's. Cancer principles & Practice of Oncology. 9<sup>th</sup> edition, 2011
2. Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr>
3. Arrieta O, et al. Consenso Nacional de Cáncer de Pulmón. Rev. Invest Clin 2013; 65 (supl 1): s5-s84.
4. Delgado J, Martínez LM, Sánchez TT, Ramírez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. Chest. 2005 Jul; 128(1):124-31.
5. Oscar Arrieta, Alma D. Campos-Parra, Carlos Zuloaga, et al. Clinical and Pathological Characteristics, Outcome and Mutational Profiles Regarding Non-Small-Cell Lung Cancer Related to Wood-Smoke exposure. J Thoracic Oncol. 2012; 1228-1234.
6. Sébastien Couraud, Gerard Zalcman, Bernard Milleron. Lung cancer in never smokers - A review. European Journal of Cancer 2012; 48: 1299-1311.
7. Giovino GA: Epidemiology of tobacco use in the United States. Oncogene 21: 7326-7340, 2002
8. [www.lnegi.com](http://www.lnegi.com). 2011
9. Fosella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003; 21: 3016-3024
10. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.
11. Fausto Petrelli, Karen Borgonovo, Mary Cabiddu. Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors With EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta- Analysis of 13 Randomized Trials. Clinical Lung Cancer, 13 (2); 107-14.
12. Thanyanan Reungwetwattana, Saravut J. Weroha, Julian R. Molina. Oncogenic Pathways, Molecularly Targeted Therapies, and Highlighted Clinical Trials in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). Clinical Lung Cancer, 13 (4); 252-66.
13. Cancer Incidence- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registries Research Data. April 15, 2011. Available at: <http://seer.cancer.gov>.

14. Rusch V, Mendelsohn J, Dmitrovsky E. The epidermal growth factor receptor and its ligands as therapeutic targets in human tumours. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7:133–41.
15. Davies DE, Chamberlin SG. Targeting the epidermal growth factor receptor for therapy of carcinomas. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:1101–10.
16. Veale D, Ashcroft T, Marsh C, Gibson GJ, Harris AL. Epidermal growth factor receptors in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1987; 55:513–6.
17. Sekine I, Takami S, Guang SG, Yokose T, Kodama T, Nishiwaki Y, et al. Role of epidermal growth factor receptor overexpression, K-ras point mutation and c-myc amplification in the carcinogenesis of non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 1998; 5:351–4.
18. Cerny T, Barnes DM, Hasleton P, Barber PV, Healy K, Gullick W, et al. Expression of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human lung tumours. *Br J Cancer*. 1986; 54:265–9.
19. Alice T Shaw, Dong Wan Kim. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20; 368(25): 2385-94.
20. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013 Jan; 14(1): 38-47
21. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Masayuki Noguchi, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011; 6 (2): 244-85.
22. Lee HJ, Lee CH, Jeong YJ, Chung DH, Goo JM, Park CM, Austin JH. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: novel concepts and radiologic implications. *J Thorac Imaging*. 2012;27(6):340-53.
23. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7):2286-91.
24. Rosell R, Felip E, Taron M, Majo J, Mendez P, Sanchez-Ronco M, et al. Gene expression as a predictive marker of outcome in stage IIB-IIIA-IIIB non-small cell lung cancer after induction gemcitabine-based chemotherapy followed by resectional surgery. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (12Pt 2): 4215s-19s.
25. Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, Taron M, Bartolucci R, Sanchez JJ, et al. BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE* 2007; 2(11):e1129.

26. Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, Gilmore PM, Carty M, Johnston PG, Harkin DP. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 2003; 63(19):6221-8.
27. IMPATH Inc. Analysis of EGFr Expression in a selection of tumour types. IMPATH Study Number PFZ04. 1998-1999:1–16.
28. Lei W, Mayotte JE, Levitt ML. Enhancement of chemosensitivity and programmed cell death by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR expression in non-small cell lung cancer cells. *Anticancer Res* 1999; 19:221–8.
29. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, Kelly PJ, Harris AL. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in non-small cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer* 1993; 68:162–5.
30. Perez - Soler R et al.: Determinants of tumor response and survival in patients with relapsing NSCLC treated with EGFR tyrosine kinase inhibitor OSI-774 (Tarceva). Final report of phase II study Abstract 45; ASCO, Molecular Therapeutics Symposium; Nov 8-10, 2002; San Diego; USA.
31. Gandara, et al. Genotyping and Genomic Profiling of Non–Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. *J Clin Oncol* 2013 31:1039-1049.
32. Oscar Arrieta, Andres Felipe Cardona, Guillermo Federico Bramuglia. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol*. 2011; 6: 1955-1959.
33. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-957.
34. Wu YL, Lee JS, Mok T, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol* 2013 Jun 14; S1470-2045(13)70254-7.
35. Pignon JP. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
36. 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 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617-25.
- 37 Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced nonsmall cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax* 2004; 59: 828-36.

38. Scagliotti, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*.2008. 26:3543-3551.
39. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review to two phase III studies. *The Oncologist* 2009; 14: 253-63.
40. Treat J, Scagliotti GV, Peng G, Monberg MJ, Obasaju CK, Socinski MA. Comparison of pemetrexed plus cisplatin with other first-line doublets in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a combined analysis of three phase 3 trials. *Lung Cancer* 2012; 76(2): 222-7.
41. 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 multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3):239-46.
42. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(24):3002-3011.
43. E. Fillip, C Gridelli, P Baas, R. Rosell, R Stahel & Panel Members. Metastatic non-small-cell lung cancer: consensus on pathology and molecular test, first-line, second-line, and third-line therapy 1<sup>st</sup> ESMO Consensus Conference in Lung Cancer; Lugano 2010. *Annals of Oncology* 2011; 22: 1507-1519.
44. Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2004; 43(2):183-94.
45. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki D, Takeda K, Wachtors FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(11):1836-43.
46. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22(9):1589-97.
47. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(16): 2149-58.

48. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial)[corrected]. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2237-46.
49. Perez-Soler R. Phase II clinical trial data with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib (OSI-774) in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 6(suppl 1): S20-3.
50. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (IRESSA Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496):1527-37.
51. 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 randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9652):1809-18.
52. Maruyama R, Nishiwaki Y, Tamura T, Yamamoto N, Tsuboi M, Nakagawa K, et al. Phase III study, V-15-32, of gefitinib versus docetaxel in previously treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(26):4244-52.
53. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
54. Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Miliauskas S, Grigorescu AC, Hillenbach C, et al. Efficacy of second-line erlotinib versus chemotherapy relative to biomarker status in the phase III Global TITAN Study in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 300- 8.
55. Wu WS, Chen YM, Tsai CM, Shih JF, Chiu CH, Chou KT, et al. Erlotinib has better efficacy than gefitinib in adenocarcinoma patients without EGFR-activating mutations, but similar efficacy in patients with EGFR-activating mutations. *Exp Ther Med*. 2012; 3(2):207-213.
56. Paz-Ares L, Soulières D, Melezínek I, Moecks J, Keil L, Mok T, Rosell R, Klughammer B. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med*. 2010; 14(1-2):51-69.
57. Yoshida T, Yamada K, Azuma K, Kawahara A, Abe H, Hattori S, Yamashita F, Zaizen Y, Kage M, Hoshino T. Comparison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Med Oncol*. 2013; 30(1):349.
58. Anish Thomas, Arun Rajan and Guiseppe Giaccone. Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin N Am*; 2012; 26: 589-605.
59. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Bezjak A, Tu D, Santabárbara P, Seymour L.: A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with

advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st line or 2nd line chemotherapy. ASCO Annual Meeting 2004, abstract number 7022

60. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al: Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *British Journal of Dermatology* 144:1169–1176, 2001

61. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, et al: Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *British Journal of Dermatology* 147:598–601, 2002

62. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, et al: Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 4:366-9, 2003

63. Shirish M Gadgeel, Antoniette Wozniak. Preclinical Rationale for PI3K/Akt/mTOR Pathway Inhibitors as therapy for Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(4):322-32.

64. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al: EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 352:786-792, 2005.

65. K. Takezawa, I. Okamoto, J. Tanizaki, Et.Al. Enhanced Anticancer Effect of the Combination of BIBW2992 and Thymidylate Synthase–Targeted Agents in Non–Small Cell Lung Cancer with the T790M Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor.- *Mol Cancer Ther* June 2010 9:1657-68

66. Boyer MJ, Blackhall FH, Park K, et al. Efficacy and safety of PF299804 versus erlotinib (E): a global randomized phase II trial in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after chemotherapy (CT). [abstract LBA7523]. *J Clin Oncol* 2010; 28-8suppl):15s

67. D.Li, L Ambrogio, TShimamura,et.al: BIBW 2992 an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*27(34):4702-4711.2008.

68. Eskens FA, Mom CH, Planting AS, et al: A phase I dose escalation study of BIBW 2992, an irreversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor 1 (EGFR) and 2 (HER2) tyrosine kinase in a 2-week on, 2-week off schedule in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 98:80-85, 2008

69. C. Yang, J. Shih, W. Su, Et.Al. A phase II study of BIBW 2992 in patients with adenocarcinoma of the lung and activating EGFR mutations (LUX-Lung 2).- *J Clin Oncol* 28: 15s, 2010 (Suppl; Abstr 7521).

70. A. Yap, L. Vidal, J. Adam, Et.Al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors.- *J Clin Oncol* 28: 3965-72, 2010.

71. Vincent A Miller, Vera Hirsh, Jacques Cadranel, Yuh-Min Chen, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failue of erlotinib, gefitinib or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomized trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 528-38.

72. James Chih-Hsin Yang, Jin-Yuan Shih, Wu-Chou Su, et al. Afatinib for patients with lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor mutations (LUX-Lung 2): a phase 2 trial. *Lancel Oncol* 2012; 13: 539-48.

73. Lecia V. Sequist, James Chih-Hsin Yang, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth John O'Byrne, Vera Hirsh, Tony Mok, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR mutations. *J Clin Oncol* July 2013.

74. James Chih-Hsin Yang, Vera Hirsh, Martin Schuler, Nobuyuki Yamamoto, Kenneth J. O'Byrne, Tony S.K. Mok, Lecia V. Sequist, et al. Symptom Control and Quality of Life in LUX-Lung 3: A Phase III Study of Afatinib or Cisplatin/Pemetrexed in Patients With Advanced Lung Adenocarcinoma With EGFR mutations. *J Clin Oncol* July 2013.

75. Yi-long wu, Caicun zhou, cheng-ping hu, et al. Lux-lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment for asian patientes with egfr mutatio-positive advanced adenocarcinoma of the lung. Presented at the annual meeting of American society of clinical oncology. 31 may-4 jun 2013.

76. Nobuyuki Katakami, Shinji Atagi, Koichi Goto, et al. LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol* 31. July 2013.