

## Artículo original

## Experiencia Con Erlotinib Y Gefitinib En Pacientes Con Cáncer De Pulmón Avanzado Con Mutación Positiva En El Receptor De Factor De Crecimiento Epidérmico.

## Experience with Erlotinib and Gefitinib in Patients with Advanced Lung Cancer With Positive Mutation In The Receptor of Epidermal Growth Factor.

\*Arauz Erick, \*\*Vergara Ruth, \*\*\*Martin Cristiane.

\*Servicio de Oncología. \*\*Servicio de Patología. \*\*\*Médico Residente. Instituto Oncológico Nacional, Panamá

**Palabras claves:**

Cáncer de pulmón, mutaciones, quimioterapia.

**Keywords:**

Lung cancer, mutations, chemotherapy.

*Correspondencia a:*

Dr. Erick Arauz

*Correo electrónico:*erick\_alexarauz  
@hotmail.com

El autor informa no tener conflicto de intereses en la publicación de este trabajo.

**Resumen**

**Introducción:** Los inhibidores de tirosina cinasa (TKI) son el tratamiento estándar en Cáncer de pulmón avanzado con mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y son superiores a quimioterapia en términos de supervivencia libre de progresión (PFS), tasas de respuesta y calidad de vida, sin embargo, hay pocos estudios comparando los diferentes TKI disponibles. **Objetivos:** como objetivo primario se comparó la PFS en pacientes tratados con TKI de primera generación en primera línea y el secundario fue analizar los factores asociados a Supervivencia Global (OS) en esta población. **Metodología:** Revisión retrospectiva de pacientes con Cáncer de pulmón avanzado con mutación positiva en EGFR tratados con Gefitinib o Erlotinib de 2011 a 2015, utilizando para el análisis de la PFS y OS el método de Kaplan-Meier **Resultados:** 80 pacientes con mutación en EGFR recibieron tratamiento para enfermedad metastásica, 34 sólo con TKI (42.5%), 45 con TKI y quimioterapia (56.3%) y 1 paciente sólo con Quimioterapia. De los pacientes que recibieron TKI, 30 recibieron Erlotinib con una PFS de 10.1 meses y 24 Gefitinib con una PFS de 7.8 meses sin diferencia significativa entre ambos ( $p=0.125$ ). En cuanto a OS los factores asociados fueron el estado funcional y exposición a TKI y QT ( $p=0.035$ ,  $p=0.009$ ).

**Conclusión:** No hay diferencia significativa en PFS entre Erlotinib y Gefitinib en primera línea. Es importante exponer a aquellos pacientes con mutación en EGFR tanto a TKI como a quimioterapia para alcanzar una OS aceptable.

**Abstract**

Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are the standard treatment in advanced lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and are superior to chemotherapy in terms of progression-free survival (PFS), response rates and quality of life, however, there are few studies comparing the different TKI available. **Objectives:** the primary objective was to compare the PFS in patients treated with first-generation TKI in the first line and the secondary objective was to analyze the factors associated with Global Survival (OS) in this population. **Methodology:** Retrospective review of patients with advanced lung cancer with positive mutation in EGFR treated with Gefitinib or Erlotinib from 2011 to 2015, using the Kaplan-Meier method for the analysis of PFS and OS **Results:** 80 patients with mutation in EGFR received treatment for metastatic disease, 34 only with TKI (42.5%), 45 with TKI and chemotherapy (56.3%) and 1 patient with only chemotherapy. Of the patients who received TKI, 30 received Erlotinib with a PFS of 10.1 months and 24 Gefitinib with a PFS of 7.8 months without significant difference between them ( $p = 0.125$ ). Regarding OS, the associated factors were functional status and exposure to TKI and QT ( $p = 0.035$ ,  $p = 0.009$ ).

**Conclusion:** There is no significant difference in PFS between Erlotinib and Gefitinib in the first line. It is important to expose those patients with EGFR mutation to both TKI and chemotherapy to achieve an acceptable OS.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial, diagnosticándose mayormente en etapas avanzadas, con una supervivencia a 5 años para todas las etapas en conjunto del 18 % [1,2].

Hasta 80 % de los casos de Cáncer de pulmón son de células no pequeñas, siendo el subtipo histológico adenocarcinoma el más frecuente. Entre las alteraciones genéticas descritas en cáncer de pulmón de células no pequeñas, está la mutación en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), correspondiendo al 20-30 % de los casos, siendo más prevalente en mujeres, no fumadores, asiáticos e histología de adenocarcinoma [3,4].

El EGFR, pertenece a la familia de receptores tirosina Erb cinasa transmembranal y participa en vías de transducción de señales de proliferación celular y anti apoptosis. Las mutaciones activadoras del gen EGFR están relacionadas al sitio de unión al adenosina trifosfato del receptor, siendo las más prevalentes las de los exones 18 al 21, entre estas la delección del exón 19 y la mutación puntual L858R en el exón 21 corresponden al 80 a 90 % de las mutaciones, siendo su presencia un factor predictor de beneficio a inhibidores de tirosina cinasa (TKI) anti EGFR [5].

Múltiples estudios aleatorizados demostraron que los TKI anti EGFR son superiores a quimioterapia en primera línea en términos de supervivencia libre de progresión (PFS), tasas de respuesta, calidad de vida y perfil de toxicidad, estableciéndose en pacientes con mutación EGFR como estándar de tratamiento de primera línea los TKI anti EGFR [6-12].

Los primeros TKI aprobados en primera línea fueron Gefitinib y Erlotinib (ambos de primera generación) y luego el Afatinib (segunda generación) sin poderse demostrar cuál de estos es más eficaz de manera clara. Recientemente dos nuevos TKI de tercera generación, el Osimertinib y el Dacomitinib mostraron ser superiores a Gefitinib en primera línea en PFS ambos y en SG el segundo [6,13].

En Panamá se ha reportado la incidencia de mutaciones de EGFR en cáncer de pulmón de células no pequeñas, variante adenocarcinoma en 37.5%, pero no existía información sobre la eficacia de TKI anti EGFR en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas variante adenocarcinoma con mutación en EGFR, los cuales se utilizan en el Instituto Oncológico Nacional de Panamá ya desde el 2012 [14].

En vista de lo anteriormente mencionado surgió nuestro interés en documentar retrospectivamente los resultados al utilizar Erlotinib y luego Gefitinib, los primeros TKI anti EGFR utilizados en el Instituto Oncológico, siendo el ob-

jetivo primario nuestro estudio ver si había diferencia en la PFS con ambos fármacos en nuestra población y debido al pronóstico reservado de este cáncer, establecimos también como objetivo secundario valorar que factores se encontraban asociados a la OS en este grupo de pacientes [1].

## METODOLOGÍA

Realizamos un estudio retrospectivo analítico longitudinal en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas. Se accedió a la base de datos de los pacientes que se les realizó la mutación del EGFR obteniéndose los datos del expediente electrónico y físico, en el Instituto Oncológico Nacional de Enero 2011 a Diciembre 2015 y de aquellos pacientes que fueron positivos para la mutación de EGFR, se obtuvieron datos epidemiológicos y de los tratamientos que recibieron.

El objetivo primario fue determinar si había diferencia en PFS entre Gefitinib y Erlotinib en primera línea en pacientes con mutación en EGFR; como objetivos secundarios analizamos los factores asociados a la supervivencia global en la población de pacientes con mutación de EGFR y enfermedad avanzada, describimos el porcentaje de paciente positivos por mutación de EGFR en los pacientes analizados y las características demográficas de pacientes con mutación positiva en EGFR.

### Detección de la mutación de EGFR

Para determinar el estado de la mutación en EGFR; se realizó la prueba de reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) con pirosecuenciación en el ADN aislado del tumor fijado en formalina y embebido en parafina, haciendo el análisis para mutaciones en los exones 18,19,20 y 21, utilizando el reporte EGFR-Plug in-Qiagen.

### Análisis estadístico

La PFS, se estableció como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad (determinada por tomografía computada según criterios RECIST o por deterioro clínico en la evaluación del médico tratante) o muerte del paciente, lo que ocurriera primero. La OS se determinó como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la muerte del paciente. Las curvas de PFS fue determinadas según el método de Kaplan Meyer y fueron comparadas según log rang test para análisis estadístico representando el resultado en curvas de Kaplan Meyer tomando una  $P < 0.05$  y un intervalo de confianza de 95% como valores para considerar significancia estadística.

Se valoraron variables que pudiesen estar asociadas a OS y con aquellas que fuesen significativas por análisis univariado por el método log rank test, se realizó entonces un análisis multivariado con regresión logística de COX para establecer factores independientes asociados

a OS. Los datos estadísticos fueron analizados con IBM SPSS versión 24 licencia temporal 31 dec 2035.

## RESULTADOS

333 pacientes fueron evaluados para el estado de mutación de EGFR de Enero a Diciembre de 2011. 2015, 94 resultaron positivos para la mutación, representando 28.2 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón hasta nuestro análisis.

80 pacientes con mutación del EGFR recibieron tratamiento para enfermedad metastásica con TKI en cualquier línea, en la tabla 1, se describen las características de estos pacientes. 54 pacientes recibieron TKI en primera línea, 30 pacientes con Erlotinib y 24 con Gefitinib. La media de edad fue de  $64.81 \pm 11.31$  años, el sexo femenino representó el 58.8 % de toda la población. 70 % eran no fumadores y la mayor parte de los pacientes tenían un buen estado funcional inicial (85%). En cuanto al tipo de mutación en EGFR la delección del exón 19 fue la más prevalente con un 57.5 % seguida de la mutación L858R del exón 21 con un 12.5 %.

La mediana de PFS en primera línea con Erlotinib fue de 10.1 meses y con Gefitinib 7.8 meses; (HR =0.589 CI 95 % 0.297-1.167) con una  $p=0.125$ , sin demostrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos (Ver figura 1).

La OS en pacientes con mutación en el exón 19 fue 18.8 meses y de 11.7 meses en pacientes con mutación del exón 21 L858R, con diferencia significativa ( $p=0.007$ ) (Ver fig.2 A). Además, se observaron diferencias significativas en OS según estado funcional; ECOG 0-2 vs 3-4, con medianas de 18.5 meses vs 2.6 meses respectivamente ( $p<0.05$ ) (Ver figura. 2 B). La exposición a los distintos tipos de terapia sistémica, también mostró diferencias en OS: en los pacientes expuestos a TKI y además a Quimioterapia la OS fue 23.7 meses vs 9.8 meses en aquellos expuestos sólo a TKI ( $p=0.003$ ) (Ver figura 2 C).

A pesar de lo anterior, en el análisis multivariado, sólo fueron factores pronósticos independientes asociados a OS el estado funcional inicial y la exposición a las distintas terapias sistémicas (Ver tabla 2).

## DISCUSIÓN

La vía del factor de crecimiento epidérmico conlleva supervivencia celular promoviendo oncogénesis y progresión en pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación en EGFR, por lo que surgieron estudios que evidenciaron que esta mutación es predicti-

Tabla 1. Características de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado con mutación de EGFR N=80.

Edad (años)	
Media	64.8± 11.3 años
Rango	37-86 años
Sexo n (%)	
Femenino	47 (58.8%)
Masculino	33(41.2%)
Tabaquismo n (%)	
No Fumador	56 (70)
Fumador	14(17.5)
Ex fumador	4 (5)
No consignado	6 (7.5)
ECOG n (%)	
0	10 (12.5)
1	48 (60)
2	10 (12.5)
3	5 (6.3)
4	1 (1.3)
No consignado	6 (7.5)
Tipo de mutación de EGFR n (%)	
Delección del exón 19	46 (57.5)
L858R	10 (12.5)
Otras	14 (17.5)
Dato perdido	10 (12.5)
Tratamiento de primera línea n (%)	
Gefitinib	24 (30)
Erlotinib	30 (37.5)
Quimioterapia	26 (32.5)

Tabla 2. Análisis multivariado de Factores de riesgo asociado a Supervivencia global en pacientes con cáncer de pulmón EGFR mutados. Regresión Logística de Cox.

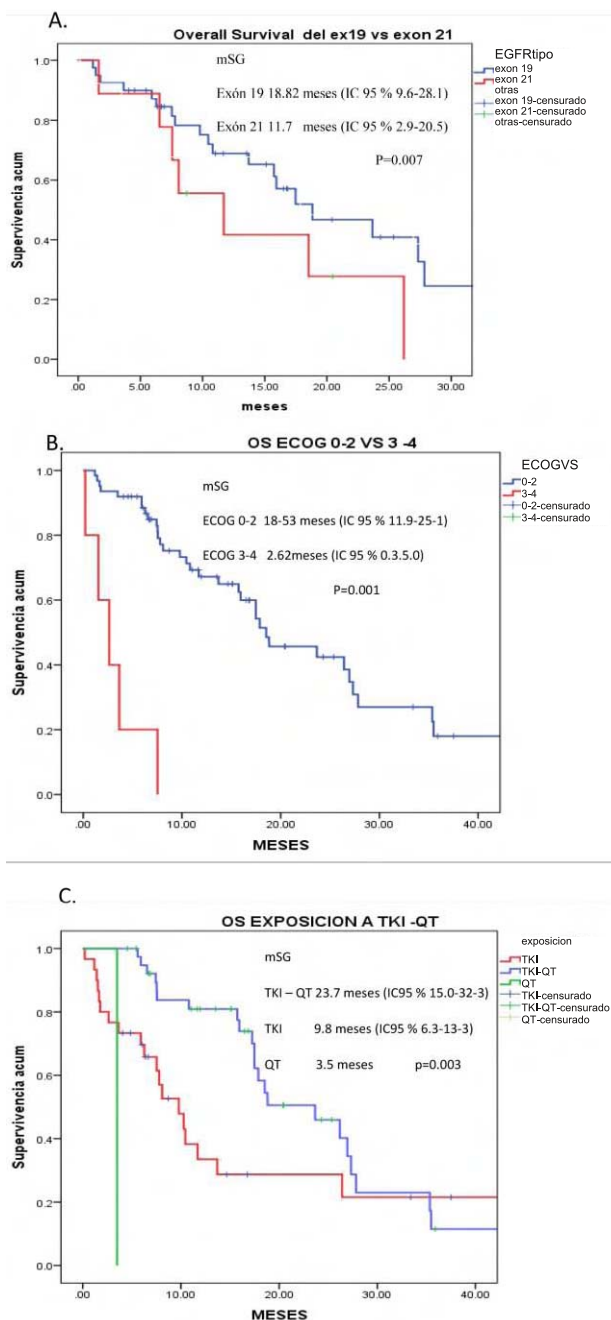
Variable	HR	IC 95 %	p
ECOG 0-2	0.201	0.046-0.891	0.035
TKI- QT	0.055	0.006-0.486	0.009

va de respuesta al tratamiento con TKI anti EGFR los cuales aumentan la PFS pero sin impactar en OS. En nuestro estudio motivado pues por el interés de comparar el resultado entre Gefitinib y Erlotinib ambos TKI anti EGFR de primera generación usados en nuestra institución, no encontramos diferencia en PFS, similar a lo reportado previamente en otros estudios tanto retrospectivos como el de Krawzyck de 2017 que comparó además el Afatinib con el Erlotinib y Gefitinib sin encontrar diferencia en PFS entre los 3, así como lo estudios fase 3 de Yang de 2017 y el de Urata de 2016 que tampoco encontraron diferencias significativas en PFS entre Gefitinib y Erlotinib y hay evidencia incluso de metanálisis como el de Zhang del 2018 que también mostró similar PFS con TKI anti EGFR de primera generación [11,15–17].

Sin embargo, hay reportes de la diferencia en el perfil de efectos adversos entre TKI anti EGFR de primera generación. En el estudio de Krawzyck se evidenció más dia-



Figura 1. Supervivencia Libre de Progresión de acuerdo a TKI recibido



rea y efectos cutáneos con el Erlotinib mientras que con el Gefitinib se vio toxicidad hepática con más frecuencia. Igual se observó en el estudio de Urata. El porcentaje de rash Grado 3 fue mayor con Erlotinib y la transaminitis más frecuente con Gefitinib, mientras que el metaanálisis de Zhang incluso reportó una menor tasa de eventos adversos severos en general y menor necesidad de reducción de dosis con Gefitinib que con Erlotinib [15–17].

Actualmente están aprobados en primera línea los TKI anti EGFR de primera generación Gefitinib y Erlotinib, de segunda generación el Afatinib y de tercera generación

el Osimertinib que comparado con los de uso estándar mostró mejor PFS, sin diferencias en OS y menores eventos adversos severos, siendo efectivo también en aquellos pacientes con EGFR mutado con la mutación de resistencia en el exón 20 de treonina a serina en el codón 790 (mutación T790M), una forma de resistencia a TKI anti EGFR de primera generación en 50% de los casos [6,18,19].

Inicialmente en el Instituto Oncológico Nacional se utilizó el Erlotinib para pacientes con mutación en EGFR y posteriormente el Gefitinib, mientras que el Osimertinib inicialmente permitido sólo en casos con la mutación T790M, se ha incorporado recientemente como tratamiento de primera línea. Ya tenemos con este estudio evidencia de la similar actividad de Gefitinib y Erlotinib de forma retrospectiva. Sería interesante en un futuro evaluar entonces como se compara el Osimertinib con estos dos fármacos siendo que en otros países ya ha mostrado ser superior, Cabría evaluar si esto es cierto en nuestra población también o si hay alguna variación. [6].

En cuanto a las características demográficas de pacientes con cáncer de pulmón avanzado EGFR mutado tratados con TKI anti EGFR en el Instituto Oncológico Nacional, encontramos que predominaba el sexo femenino, la mayoría eran no fumadores, con una edad media de 64 años y predominaba la delección del exón 19 en las mutaciones en EGFR similar a lo reportado en los estudios iniciales que comparaban Erlotinib y Gefitinib contra quimioterapia en Europa y Asia y a los estudios de Yang y Urata que compararon Gefitinib y Erlotinib [7,8,11,20,21].

En cuanto a la OS encontramos como factores pronósticos además del estado funcional del paciente (ECOG 0-2 mejor pronóstico), la exposición tanto a quimioterapia como a TKI, hecho mostrado también en el estudio de Zhou, siendo la mediana en nuestro estudio de 23 meses similar a la de 29 meses del de Zhou, esto es importante recordarlo pues los pacientes eventualmente progresarán al TKI al desarrollar mutaciones de resistencia, lo que hace importante constatar la progresión para cambiar el tratamiento en el momento oportuno [7].

Nuestro estudio confirma que entre inhibidores de primera generación de EGFR no hay diferencia en resultados oncológicos, pero el diseño conlleva limitaciones al ser retrospectivo, como el hecho de no poder comparar los eventos adversos entre ambos fármacos pues habría un sesgo al evaluar las toxicidades de forma retrospectiva y no prospectiva como idealmente debe hacerse, ya que las mismas no suelen ser debidamente reportadas fuera de un ensayo clínico formal.

Pero a pesar de esta limitante cabe resaltar que aporta información demográfica sobre esta población en particular de pacientes y confirma que la actividad tanto del Gefitinib como el Erlotinib es similar en nuestra población a la reportada en estudios realizados en otras latitudes y no debemos olvidar que refleja que la importancia de in-

dicar el tratamiento de quimioterapia en el momento correcto para prolongar la supervivencia cosa que por sí solos no logran los TKI anti EGFR.

## CONCLUSIÓN

En este estudio retrospectivo la PFS de Gefitinib y Erlotinib fueron similares a las reportadas previamente sin haber diferencia significativa en la PFS entre ambos fármacos. Es importante recalcar que en cuanto a la OS encontramos que además de la asociación con estado funcional del paciente, también la exposición del paciente a todos los tratamientos resultó ser un factor pronóstico, lo que hace importante detectar a tiempo la progresión al TKI para hacer el cambio de tratamiento a quimioterapia y lograr alcanzar una mejor OS.

## REFERENCIAS

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 1 de marzo de 2015 [citado 10 de noviembre de 2018];65(2):87-108. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21262>
- [2] Perfiles-Pais-Cancer-2013-ESP.pdf [Internet]. [Citado 10 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Perfiles-Pais-Cancer-2013-ESP.pdf>
- [3] Houston KA, Henley SJ, Li J, White MC, Richards TB. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. Lung Cancer [Internet]. Octubre de 2014 [citado 10 de noviembre de 2018];86(1):22-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169500214003237>
- [4] Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature [Internet]. 27 de septiembre de 2012 [citado 10 de noviembre de 2018]; 489(7417):519-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466113/>
- [5] Pao W, Miller VA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Knowledge and Future Directions. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 10 de abril de 2005 [citado 10 de noviembre de 2018]; 23(11):2556-68. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.07.799>
- [6] Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 18 de noviembre de 2017 [citado 10 de noviembre de 2018]; Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJ-Moa1713137?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr-pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJ-Moa1713137?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr-pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
- [7] Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). Ann Oncol [Internet]. 1 de septiembre de 2015 [citado 10 de noviembre de 2018];26(9):1877-83. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/article/26/9/1877/189724>
- [8] 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. The Lancet Oncology [Internet]. 1 de marzo de 2012 [citado 10 de noviembre de 2018];13(3):239-46. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70393-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70393-X/abstract)
- [9] Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>. 2009 [citado 10 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJ-Moa0810699?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft\\_dat=cr-pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJ-Moa0810699?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr-pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
- [10] Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. JCO [Internet]. 20 de septiembre de 2013 [citado 10 de noviembre de 2018];31(27):3327-34. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2012.44.2806>
- [11] Yang JC-H, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TSK, 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. 20 de septiembre de 2013; 31(27):3342-50.
- [12] Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 25 de mayo de 2016 ;(5):CD010383.
- [13] Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(11):1454-66.
- [14] Vergara R, Pinzon O, Sowley D T, Martin C, Moreno-Ríos J. P2.17: Incidence of Non-Small Cell Lung Cancer Biomarkers in Panama; Demography, Clinic and Histopathological Features: Track: Pathology. J Thorac Oncol. Octubre de 2016; 11(10S):S226.

- [15] Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, Kalinka-War-zocha E, Winiarczyk K, Stencel K, et al. Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in pa-tients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncol Lett.* Junio de 2017;13(6):4433-44.
- [16] Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Pre-viously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol.* 20 de 2016;34(27):3248-57.
- [17] Zhang W, Wei Y, Yu D, Xu J, Peng J. Gefitinib provi-des similar effectiveness and improved safety than erlotinib for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* abril de 2018;97(16):e0460.
- [18] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pe-metrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 de 2017; 376(7):629-40.
- [19] Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired resistance of lung ade-nocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* Marzo de 2005;2(3):e73.
- [20] Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamo-to I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Febrero de 2010;11(2):121-8.
- [21] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2010; 362(25):2380-8.