

Genotipificación del carcinoma de pulmón: del laboratorio al paciente

Genotyping lung adenocarcinoma: from bench to bedside

► Andrés Felipe Cardona^{1,2}, Hernán Carranza^{1,2}, Luis Gerardo García-Herreros³, Julio César Granada³, Carlos Vargas^{1,2}, Jorge Miguel Otero^{1,2}, Silvia Serrano², July Katherine Rodríguez², Diana Torres^{2,4}, Noemí Reguart⁵

¹Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC); investigador asociado ONCOLGroup.

³Departamento de Cirugía, Sección Cirugía de Tórax, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Oncología Médica, Sección Oncología Torácica, Hospital Clínico y Provincial de Barcelona (Barcelona, España).

Resumen

El cáncer de pulmón que presenta mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) responde a inhibidores de tirosina quinasa; no obstante, siempre se documenta resistencia a estos medicamentos. Casi todos los tumores que exhiben tolerancia a los inhibidores blanco dirigidos conservan sus mutaciones activadoras originales, y algunos presentan mecanismos adquiridos, incluyendo la mutación T790M o la amplificación del gen MET. Algunos tumores resistentes demuestran inesperados cambios genéticos, entre ellos la amplificación del EGFR y mutaciones en el PI3KCA, mientras que otros progresan a través de la transición epitelio-mesenquimal. En la actualidad, desconocemos cuál es el mejor tratamiento para esta población, aunque varios autores han reportado el uso de los inhibidores reversibles más quimioterapia, quimioterapia sola, radioterapia o cirugía. Otros han observado respuestas tras la reexposición al gefitinib/erlotinib en pacientes previamente respondedores a estos compuestos. A continuación, se reporta el caso de un paciente que se benefició de estos dos enfoques.

Palabras clave: cáncer de pulmón de célula no pequeña, mutación en el EGFR, resistencia, erlotinib, gefitinib.

Abstract

Lung cancer harboring mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) respond to tyrosine kinase inhibitors, but drug resistance invariably emerges. Almost all drug-resistant tumors retained their original activating EGFR mutations, and some acquired known mechanisms of resistance including the EGFR T790M mutation or MET gene amplification. Some resistant cancers showed unexpected genetic changes including EGFR amplification and mutations in the PI3KCA gene, where as others underwent a pronounced epithelial-to-mesenchymal transition. Currently we do not know which is the best treatment for this population so several authors reported the use of EGFR inhibitors plus chemotherapy, chemotherapy alone, radiotherapy or surgery. Some have seen responses with a rechallenge of gefitinib/erlotinib in patients previously responding to these compounds. Here, we report a case that benefited from both these approaches.

Key words: non-small cell lung cancer, EGFR mutation, resistance, erlotinib, gefitinib.

Introducción

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente a nivel mundial desde 1985, representa el 12.4% de todos los casos incidentes y la primera causa de muerte por la enfermedad desde el 2002. Cerca del 49% de las defunciones por esta entidad ocurre en los países en vía de desarrollo, donde su tratamiento repercute en el presupuesto global para el manejo de la enfermedad en

cerca del 16%¹. La letalidad de la patología se ve reflejada en la supervivencia global (SG) a cinco años, que en los Estados Unidos es del 15%, en Europa del 10% y en los países económicamente deprimidos del 8.9%². Estos datos reflejan la limitación del tratamiento a lo largo de las últimas dos décadas, hecho que se ha modificado tras la introducción de la genotipificación y de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas o no contra blancos moleculares bien reconocidos; no obstante, persiste la

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD: Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia). Calle 119 No 7-75. **Teléfono:** (+571) 603 0303 ext. 5227.

Fecha de recepción: 10 de marzo del 2010. **Fecha de aprobación:** 1 de abril del 2012.

Declaración de conflictos de interés: Carlos Alberto Vargas trabaja como asesor externo de productos Roche S.A. y Andrés Felipe Cardona recibió en el pasado un estipendio de laboratorios Pfizer S.A., Roche S.A. y Boehringer Ingelheim.

preocupación alrededor del beneficio potencial de estos tratamientos debido a su relación costo-beneficio y a la elevada influencia sobre el transfondo económico en salud, en especial, si se añade el valor de las pruebas moleculares que se requieren en la actualidad³.

Hoy tenemos claridad sobre el comportamiento de la enfermedad dependiente del origen étnico. La frecuencia de las mutaciones en el EGFR oscila alrededor del 15% para Norteamérica y del 40% para Asia⁴. Sin embargo, la distribución no homogénea de las razas en nuestro entorno ha permitido encontrar una proporción que supera el 30%⁵. Arrieta y colaboradores analizaron las alteraciones genómicas de 1.150 casos provenientes de Argentina, Colombia, Perú y México, encontrando que las mutaciones en este gen se asocian de forma independiente con el diagnóstico de adenocarcinoma, con la presentación tardía de la enfermedad y con la ausencia de exposición al humo por combustión del tabaco. La información obtenida de 56 pacientes mutados tratados con erlotinib o gefitinib (primera o segunda línea) demostró una tasa de respuesta completa del 7.1%, parcial del 55.4% y enfermedad estable en el 37.5% de los casos, con una supervivencia libre de progresión (SLP) y SG de 15.1 y 16.4 meses, respectivamente⁵.

Al menos seis estudios clínicos con diversas poblaciones han evaluado la utilidad de los inhibidores de tirosina quinasa reversibles como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de pulmón portadores de las mutaciones activadoras del EGFR. Recientemente, Bria y colaboradores agruparon cinco de ellos, incluyendo más de 800 pacientes expuestos al inhibidor *versus* el tratamiento convencional con quimioterapia usando como base algún platino. Los medicamentos blanco dirigidos incrementaron significativamente la SLP (HR 0.45, IC95% 0.36-0.58; $p = 0.0001$) y la tasa de respuesta global (TRG) (HR 2.08, IC95% 1.75-2.46; $p < 0.0001$)⁶. A pesar de esto, la progresión de la enfermedad ocurre tarde o temprano, con un patrón genotípico y fenotípico divergente que hace que la entidad pueda ser manipulada con algunas combinaciones novedosas o con quimioterapia. Hace poco, Goldberg y colaboradores mostraron los resultados obtenidos a partir de la revisión institucional del Massachusetts General Hospital para obtener las tasas de respuesta, la SLP y SG en pacientes con mutaciones del EGFR tratados con quimioterapia y erlotinib o

quimioterapia sola tras presentar resistencia adquirida. Setenta y ocho pacientes fueron elegibles (34 que recibieron quimioterapia y erlotinib, y 44 quimioterapia sola) tras recibir algún inhibidor reversible por 15 meses (rango 4-51). La tasa de respuesta fue evaluable en 57 pacientes, siendo mayor para la combinación *versus* la quimioterapia sola (41% vs. 18%; OR 0.31, IC95% 0.09-1.04; $p = 0.08$). La diferencia entre las dos intervenciones fue estadísticamente positiva cuando la respuesta se ajustó según el tipo de quimioterapia utilizada y el tiempo desde la falla a la terapia blanco; no obstante, la mediana para la SLP fue 4.4 meses *versus* 4.2 meses en el segmento tratado con quimioterapia más erlotinib y con algún agente citotóxico solo, respectivamente (HR 0.84, IC95% 0.52-1.38; $p = 0.5$). No se encontraron diferencias respecto de la SG y los hallazgos de la serie confirmaron la evaluación previa del Grupo Español de Cáncer de Pulmón que documentó un incremento sustancial en la respuesta con la combinación del erlotinib más la quimioterapia en pacientes mutados previamente expuestos al inhibidor^{7,8}.

Pocos reportes han mencionado la utilidad de la reinducción con medicamentos dirigidos contra el EGFR después de lograr una respuesta inicial a estos. A continuación, se describe el caso de un paciente portador de la delección del exón 19 del EGFR tratado con un inhibidor reversible, además de varias terapias no convencionales después de la progresión y de una reinducción exitosa con erlotinib al documentar extensión pulmonar y al sistema nervioso central (SNC). Posteriormente, se exploran diversas posibilidades de tratamiento en los mutados progresores.

Descripción del caso

Se trata de un hombre de 65 años, sin antecedentes relevantes ni sintomatología previa, diagnosticado en el 2001 de un adenocarcinoma bronquioloalveolar ante la evidencia de múltiples nódulos distribuidos de forma aleatoria en ambos parénquimas pulmonares. Inició tratamiento de primera línea con cisplatino y docetaxel, documentando estabilidad de la enfermedad tras seis ciclos, momento en el cual se ofreció continuar en mantenimiento con el taxano, completando cinco series adicionales, que suspendió estando en enfermedad estable por fatiga limitante. Se mantuvo en respuesta durante 7.2 meses cuando

se encontró progresión pulmonar multifocal, evento por el que recibió reinducción con carboplatino más gemcitabina (seis ciclos) con estabilización de las lesiones de patrón alveolar que comprometían especialmente las bases pulmonares. En diciembre del 2002, se evidenció extensión tumoral parahiliar izquierda, por lo que ingresó en un experimento clínico fase II diseñado para probar la eficacia y seguridad de la monoterapia con irinotecan en pacientes que hubieran recibido dos o más líneas de quimioterapia previa. Inicialmente, se halló respuesta asociada a la presencia del polimorfismo UGT1A1*6 y posterior progresión visceral limitada al espacio pleuropulmonar (intervalo libre de progresión de 6.7 meses). Estando en buen estado funcional sin dependencia al oxígeno y con mínima tos productiva, se decidió iniciar tratamiento con gefitinib, que recibió hasta diciembre del 2005, logrando respuesta parcial máxima mantenida (intervalo libre de progresión mayor a 24 meses). Durante este período y de forma retrospectiva, se decidió analizar el perfil mutacional para el EGFR, encontrando una delección de 12 Pb en el exón 19. Después del beneficio obtenido, presentó deterioro clínico asociado a desorientación temporal, afectación cognitiva y pérdida parcial de la memoria temprana. Se realizó una resonancia cerebral contrastada que mostró varias lesiones cortico-subcorticales a nivel frontal, temporal y parietal en ambos hemisferios cerebrales. También se llevó a cabo un PET/TAC, que demostró múltiples lesiones pulmonares localizadas en el segmento superior del lóbulo inferior con tamaño, morfología y densidad variada acompañados de micronódulos satélites aislados. Dichas lesiones presentaban baja actividad metabólica (SUV máximo menor de 2.5 g/ml). Por los hallazgos, se administró radioterapia holocraneal y recibió nuevamente carboplatino más docetaxel, con mejoría de los cambios del parénquima pulmonar y progresión cerebral (seis ciclos), que finalizó en junio del 2006. En serie, se administraron 11 ciclos de pemetrexed con beneficio clínico global y respuesta parcial, que mantuvo hasta junio del 2007. Ante el aumento de la disnea asociada a mayor compromiso pleural izquierdo y pulmonar biapical, se reincluyó un inhibidor reversible del EGFR (erlotinib), alcanzando respuesta completa cerebral y parcial visceral, la cual se mantuvo hasta diciembre del 2009 (intervalo libre de progresión de 30 meses).

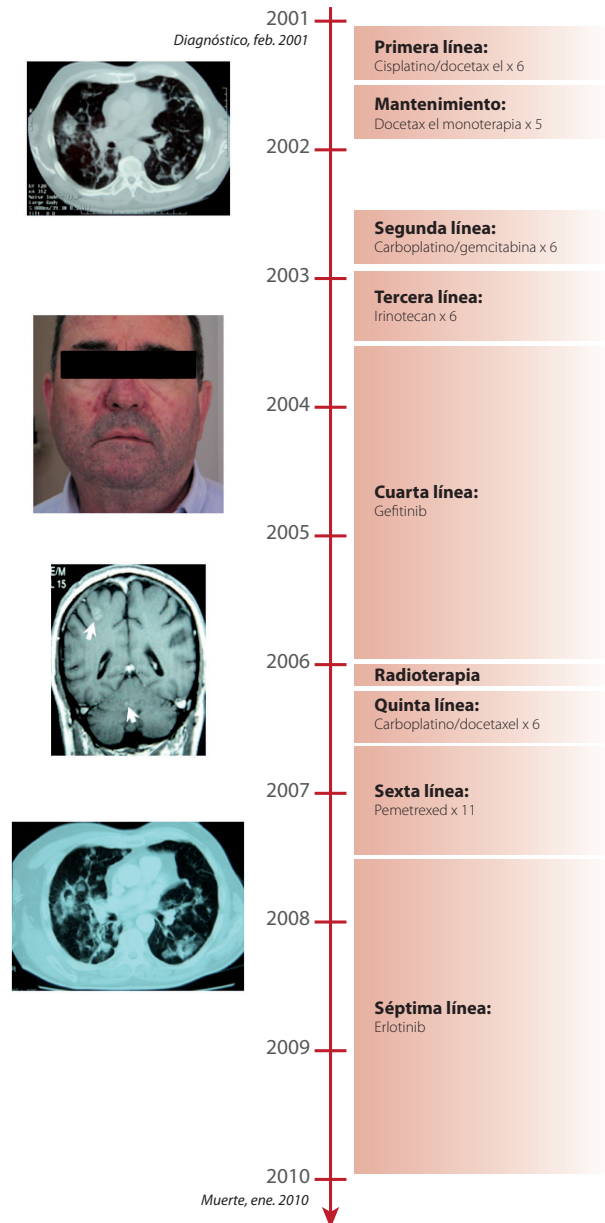


Figura 1. Evolución del tratamiento en el paciente en estudio.

El paciente fallece en enero del 2010 debido a múltiples complicaciones respiratorias, con la enfermedad limitada al tórax y al SNC. La figura 1 resume la prolongada supervivencia y las diversas intervenciones terapéuticas que permitieron contener la progresión de la enfermedad a lo largo de una década.

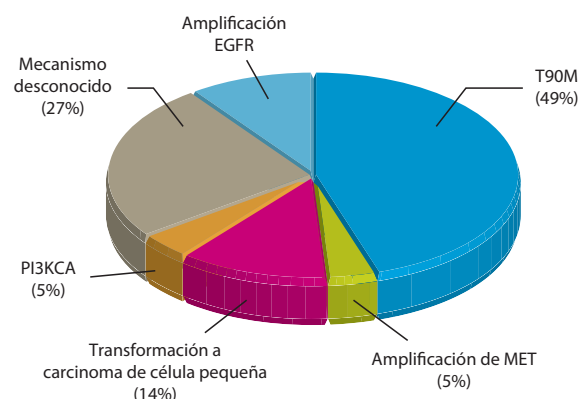
Discusión

Desde 1970, Enchev describió la consonancia diagnóstica entre el carcinoma bronquioloalveolar (conocido en la actualidad como lepidico) de pulmón y

la adenomatosis de la oveja, inducida por el retrovirus Jaagsiekte^{9,10}. Diversos estudios de la patología animal han contemplado su origen y evolución en la expresión anormal de p21, al igual que alteraciones en el complejo proteico de origen tisular (TAPC); hipótesis más osadas han incluido alteraciones nutricionales que contemplan la depleción de selenio como génesis¹¹⁻¹³. En la actualidad, reconocemos que los tumores de patrón lepidico tienen una mayor posibilidad de presentar mutaciones del EGFR, LKB1 y KRAS¹⁴.

En la subpoblación de sujetos portadores del EGFR, se ha encontrado una elevada tasa de respuesta y SLP con el uso de la quimioterapia convencional, al igual que con los inhibidores del EGFR¹⁵. Mok y colaboradores demostraron que la reducción del riesgo de progresión en los pacientes con mutaciones del EGFR fue superior con el uso de gefitinib *versus* carboplatino/paclitaxel (HR 0.48, IC95% 0.36-0.64; $p < 0.001$). Sin embargo, en nuestro caso el tiempo libre de extensión de la neoplasia superó los términos descritos originalmente para los mutados que reciben quimioterapia o tratamientos dirigidos, hallazgo que puede explicarse por la presencia de una deleción del exón 19, así como por la posible presentación de bajos niveles de expresión de BCRA1^{16,17}. El 100% de los pacientes con mutaciones del EGFR expuestos a inhibidores reversibles progresan presentando modificaciones fenotípicas y genotípicas bien estudiadas y descritas; Sequist y colaboradores describieron recientemente las cualidades de 37 muestras pareadas pre y postratamiento, explorando sus alteraciones genéticas con el uso de una plataforma de Multiplex PCR (Snapshot) y FISH. Las alteraciones más significativas fueron la presentación de la mutación T790M (49%), la amplificación del MET (5%), la ganancia de mutaciones en el PI3KCA (5%) y la amplificación del EGFR (8%)¹⁸. También se encontraron mutaciones de significado incierto en la β -catenina (5%), y, sorprendentemente, el 14% tuvo cambios histológicos a favor de un carcinoma de célula pequeña que mantuvieron las mutaciones de sensibilidad en la sección L858R. Además, se documentó transición epitelio-mesenchimal (pérdida de E-caderina y ganancia bimentina) más un 41% de muestras sin ninguna alteración.

La figura 2 contiene las alteraciones dominantes en los adenocarcinomas mutados del EGFR llevados a rebiopsia y estudio después de la progresión.



Fuente: reproducido con autorización de Sequist LV y colaboradores (Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3(75):75ra26).

Figura 2. Características genotípicas de los mutados progresores al momento de la rebiopsia.

Siguiendo la complejidad de las intervenciones en este caso, lo que para muchos parece ilógico, para otros ha sido el sustento de experimentos clínicos que podrían responder vacíos en nuestra práctica clínica regular. En el 2009, Smit y colaboradores publicaron los resultados del estudio NVALT7, que intentó determinar la definición de sensibilidad del platino en pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña buscando la posibilidad de realizar reinducción. El experimento comparó el uso de pemetrexed solo *versus* pemetrexed más carboplatino en 240 pacientes, que, después de una mediana de seguimiento de 14.7 meses, mostraron que la adición del carboplatino mejoró la tasa de respuesta (6% vs. 17% para el pemetrexed y el pemetrexed/carboplatino, respectivamente; $p = 0.008$) y la SLP (2.8 vs. 4.2 meses, respectivamente; HR 0.67, IC95% 0.51-0.89; $p = 0.005$). Este beneficio no se trasladó a la SG (7.6 vs. 8.0 meses, HR 0.85, IC95% 0.63-1.2; $p = NS$)¹⁹. A pesar del hallazgo, los autores propusieron que un intervalo mayor o igual a tres meses desde la primera intervención, incluyendo un platino, podría considerarse como sensible al medicamento y candidato para la reintervención. El análisis multivariado nos enseñó que un intervalo libre de progresión luego de la primera línea superior a seis meses se correlacionó con una mejor SG ($p = 0.001$), con un mejor estado funcional ($p = 0.001$) y con la histología no escamosa ($p = 0.02$)¹⁹. Varios estudios fase II adicionales han encontrado datos similares, entre ellos el de Georgoulis, que reclutó 147 pacientes tratados con cisplatino o cisplatino más irinotecan después de superar una primera línea

con platino más gemcitabina o algún taxano. El estudio documentó una mayor tasa de respuesta (22% vs. 7% para el cisplatino más el irinotecan y el cisplatino; $p = 0.002$) sin modificar la SG²⁰.

Nótese que nuestro paciente tuvo dos períodos de reinducción con carboplatino, logrando beneficios, lo que contribuyó a mantener la supervivencia incluso antes del gefitinib. Uno de los aspectos interesantes es el uso del irinotecan como parte de las intervenciones regulares en pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña. Al menos dos estudios fase III de grandes dimensiones han incluido este agente en pacientes con enfermedad localmente avanzada y avanzada^{21,22}, y Han determinó que el genotipo UGT1A1*6 se encuentra asociado con la glucoronización del irinotecan, su toxicidad y beneficio potencial²³.

En el pasado, Cho encontró una tasa de respuesta del 28% para pacientes tratados con erlotinib después de progresión al gefitinib²⁴. De forma similar, Yokouchi determinó una tasa de control de enfermedad del 77% y una SLP de 13.8 meses luego del reuso del gefitinib en pacientes que demostraron sensibilidad primaria sin genotipificación específica. Para nuestro ejemplo, el intervalo entre el uso de los dos inhibidores de tirosina quinasa superó el año, encontrando un claro beneficio para el erlotinib, hallazgo que muestra ausencia de resistencia cruzada independiente a la presentación de la mutación T790M^{25,26}.

En el 2012, Heon y colaboradores expusieron los datos de la reinducción con inhibidores de tirosina quinasa después de un intervalo libre de estos en pacientes con mutaciones del EGFR que presentaban resistencia adquirida. La tasa de control de enfermedad luego de la reintroducción fue del 79% (por al menos un mes) y la mediana para la SLP fue de 4.4 meses (IC95% 3.0-6.7). Al menos dos estudios valoraron la continuidad del erlotinib tras la realización de radioterapia en pacientes con enfermedad oligoprogresiva, obteniendo una SLP

de 10.9 meses cuando el compromiso estuvo circunscrito al sistema nervioso central y de 9.6 meses si hubo afectación visceral; a su vez, 18 pacientes tratados en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center con resección quirúrgica o radiación obtuvieron una mediana de SLP, manteniendo el inhibidor de tirosina quinasa después de la intervención local de 10 meses (IC95% 4-no alcanzada), además de un tiempo a la progresión con requerimiento de la introducción de un nuevo agente sistémico de 22 meses (IC95% 6-30)²⁷⁻²⁹.

Aún está por verse la evolución de los inhibidores no reversibles en pacientes con mutaciones del EGFR; la información de la combinación del afatinib más el cetuximab en pacientes con y sin la mutación T790M demostró una elevada tasa de control de la enfermedad (36%)³⁰. Datos similares podrán ser obtenidos para el dacomitinib en un futuro cercano.

Conclusiones

El presente reporte de caso demuestra la importancia creciente de la genotipificación en pacientes con carcinoma de pulmón de célula no pequeña, evidenciando el uso de recursos no convencionales, como la reinducción con los derivados del platino, realidad susceptible de exploración en sujetos con defectos de reparación del ADN. De igual forma, la introducción de agentes como el irinotecan y el tratamiento secuencial con los inhibidores de tirosina quinasa. Todavía no hay información suficiente para definir si es mejor continuar con el erlotinib o gefitinib tras la progresión, siendo probable que esta intervención beneficie a los pacientes con enfermedad oligometastásica que presentan una lenta evolución. Por el contrario, aquellos con enfermedades más agresivas requerirán la rotación a la quimioterapia o la suma de esta al inhibidor base. Hoy en día, es una realidad tangible la supervivencia prolongada de los pacientes con una enfermedad que antes era rápidamente letal.

Referencias

1. Behera D. Managing lung cancer in developing countries: difficulties and solutions. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2006;48(4):243-4.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
3. Pal SK, Mittal B. Fight against cancer in countries with limited resources: the post-genomic era scenario. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5(3):328-33.
4. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2011;32(4):669-92.
5. Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1955-9.
6. Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al. Outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing

- EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2011;22(10):2277-85.
7. Goldberg SB. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7524).
 8. Cardona AF, Moran T, Reguart N, Porta R, Queralt C, Cardenal E, et al. Characteristics and outcomes of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) carrying epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations who progress after initial erlotinib (E) response. *J Clin Oncol.* 2009;27:15s (suppl; abstr 8064).
 9. Enchev S. Bronchoalveolar cancer or pulmonary adenomatosis (Jaagsiekte) of sheep. *Neoplasma.* 1970;17(4):415-25.
 10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
 11. Livneh O, Hod I, Yegana Y, Mashiah A, Ben-Menahem N, Ron A, et al. Sheep bronchoalveolar carcinoma: tissue associated protein complex (TAPC) in normal lung tissue and in the tumor differed quantitatively. *Cancer Detect Prev.* 1988;11(3-6):287-96.
 12. Meyers FJ, Madewell BR, Gumerlock PH, DeMartini JC. ras p21 expression in ovine pulmonary carcinoma. *Vet Immunol Immunopathol.* 1989;23(3-4):279-91.
 13. Humann-Ziehank E, Wolf P, Renko K, Schomburg L, Ludwig Bruegmann M, Andreae A, et al. Ovine pulmonary adenocarcinoma as an animal model of progressive lung cancer and the impact of nutritional selenium supply. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25 Suppl 1:S30-4.
 14. Kitamura H, Okudela K. Bronchioloalveolar neoplasia. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;4(1):97-9.
 15. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
 16. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-67.
 17. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1160-8.
 18. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med.* 2011;3(75):75ra26.
 19. Smit EF, Burgers SA, Biesma B, Smit HJ, Eppinga P, Dingemans AM, et al. Randomized phase II and pharmacogenetic study of pemetrexed compared with pemetrexed plus carboplatin in pretreated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):2038-45.
 20. Georgoulas V, Agelidou A, Syrigos K, Rapti A, Agelidou M, Nikolakopoulos J, et al. Second-line treatment with irinotecan plus cisplatin vs cisplatin of patients with advanced non-small-cell lung cancer pretreated with taxanes and gemcitabine: a multicenter randomised phase II study. *Br J Cancer.* 2005;93(7):763-9.
 21. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, Tsujino K, Satouchi M, Kudo S, et al. Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *J Clin Oncol.* 2010;28(23):3739-45.
 22. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18(2):317-23.
 23. Han JY, Lim HS, Shin ES, Yoo YK, Park YH, Lee JE, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2237-44.
 24. Cho BC, Im CK, Park MS, Kim SK, Chang J, Park JP, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. *J Clin Oncol.* 2007;25(18):2528-33.
 25. Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, Konishi J, Asahina H, Sukoh N, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2007;7:51.
 26. Wong AS, Seto KY, Chin TM, Soo RA. Lung cancer response to gefitinib, then erlotinib, then gefitinib again. *J Thorac Oncol.* 2008;3(9):1077-8.
 27. Heon S, Nishino M, Goldberg SB, Porter J, Sequist LV, Jackman DM, et al. Response to EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) retreatment after a drug-free interval in EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with acquired resistance. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7525).
 28. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Doebele RC, Bunn PA, et al. Continuation of EGFR/ALK inhibition after local therapy of oligoprogressive disease in EGFR mutant (Mt) and ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7526).
 29. Yu HA, Sima CS, Cruz AED, Varghese AM, Pietanza MC, Azzoli CG, et al. Local therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30 (suppl; abstr 7527).
 30. Janjigian YY, Groen HJ, Horn L, Smit EF, Fu Y, Wang F, et al. Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *J Clin Oncol.* 2011;29 (suppl; abstr 7525).