

HISTORIA DEL CÁNCER DE PULMÓN: DESDE DOLL Y HILL HASTA LAS TERAPIAS DE PRECISIÓN

Oscar Arrieta¹, Andrés F. Cardona^{2,3,4}, Zyania Lucía Zatarain-Barron¹, Christian Rolfo⁵, Camila Ordoñez², Alejandro Ruiz-Patiño², Rafael Rosell⁶

Resumen

El cáncer de pulmón fue una vez una enfermedad muy rara, tan rara que los médicos prestaban especial atención cuando se enfrentaban a un caso, pensando que era una entidad única. La mecanización y la publicidad masiva instaurada hacia finales del siglo XIX popularizaron el hábito del cigarrillo, sin embargo, causaron una epidemia global de cáncer de pulmón. Los cigarrillos fueron reconocidos como la causa primaria de la epidemia en las décadas de 1940 y 1950, con la confluencia de estudios epidemiológicos, experimentos con animales, patología celular y análisis bioquímicos. A pesar del enorme nihilismo generado por el cáncer de pulmón a nivel mundial, se han logrado avances notables en los últimos 50 años. Durante varios años, el papel de la quimioterapia se calificó con frecuencia como tóxico e ineficaz. No obstante, los regímenes basados en platino se establecieron después de demostrar un beneficio inequívoco, tanto en términos de aumento de las tasas de curación en el entorno adyuvante, y multimodal en etapas más avanzadas de la enfermedad donde mejora la calidad y duración de la vida. Las terapias dirigidas y la inmunoterapia han surgido en la última década como tratamientos verdaderamente efectivos para la enfermedad metastásica, y actualmente se están evaluando en estados más tempranos de la enfermedad. En la actualidad, el cáncer de pulmón es la enfermedad que aglutina las mayores variaciones terapéuticas gracias a la innovación de nuevos fármacos y formatos de diagnóstico mediante la genómica.

Palabras clave: *Cáncer de pulmón; tabaco; historia de tabaquismo; carcinoma de pulmón de células no pequeñas; quimioterapia; terapia dirigida; inmunoterapia.*

- 1 Sección Oncología Torácica y Laboratorio de Medicina Personalizada del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.
- 2 Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC, Bogotá, Colombia.
- 3 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country, Bogotá, Colombia.
- 4 Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (FoxG), Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Sección Oncología Torácica y Laboratorio de Medicina Personalizada del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología – INCaN, Ciudad de México, México.
- 5 Departamento Oncología Clínica, Marlene and Stewart Greenebaum Comprehensive Cancer Center, Facultad de Medicina Universidad de Maryland, Baltimore, Maryland, Estados Unidos.
- 6 Programa de Biología del Cáncer y Medicina de Precisión, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España.

HISTORY OF LUNG CANCER: FROM DOLL AND HILL TO PRECISION THERAPIES

Abstract

Lung cancer was once a very rare disease, so rare that doctors took special notice when confronted with a case, thinking it a once-in-a-lifetime oddity. Mechanization and mass marketing towards the end of the 19th century popularized the cigarette habit, however, causing a global lung cancer epidemic. Cigarettes were recognized as the cause of the epidemic in the 1940s and 1950s, with the confluence of studies from epidemiology, animal experiments, cellular pathology and chemical analytics. Despite the enormous nihilism generated by lung cancer globally, remarkable advances have been made in the last 50 years. For several years the role of chemotherapy has frequently been denigrated as toxic and ineffective. However, platinum-based regimens is clearly established and have demonstrated unequivocal benefit, both in terms of increasing cure rates in adjuvant and multimodality settings in lower stages of disease and enhancing quality and length of life in advanced disease. Targeted therapies and immunotherapy have emerged in the past decade as truly effective treatments for advanced disease and are currently undergoing evaluation in lower stages of disease. At present, lung cancer is the disease that brings together the greatest therapeutic variations thanks to the innovation of new drugs and diagnostic formats using genomics.

Keywords: lung cancer; tobacco; smoking history; Non-small cell lung cancer; chemotherapy; targeted therapy; immunotherapy.

“Si he visto más lejos, ha sido al pararme sobre los hombros de gigantes que me han guiado”.

Isaac Newton

En honor a nuestro mentor, Rafael Rosell, que ha escrito y creado la historia misma del cáncer de pulmón.

Introducción

El cáncer de pulmón se ha convertido en una enfermedad formidable, desde una perspectiva epidemiológica y biológica. A nivel global constituye el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia (11,6%)

y representa la principal causa de muerte por esta enfermedad con 1.74 millones (18,4%) de casos/año. Las muertes por cáncer de pulmón superan la mortalidad por cáncer de seno entre las mujeres en 28 países y se prevé que su mortalidad alcance los 2.45 millones a nivel global para 2030, un aumento próximo al 40% desde 2018. De igual forma, los casos incidentes aumentarán globalmente en 38% (2.89 millones de casos nuevos/año) en la siguiente década (1). La tragedia se magnifica porque la abrumadora mayoría de las muertes, alrededor del 80%, son totalmente prevenibles y están asociadas a la exposición crónica al humo por combustión del

tabaco, seguidos en lejana frecuencia por el radón y los asbestos. A pesar del perfil de la enfermedad, la mortalidad por la variante de células no pequeñas ha disminuido, incluso más rápido que la incidencia, y este hecho se ha asociado con una mejora sustancial en la supervivencia desde el año 2010. Entre los hombres, la mortalidad descendió 6,3% anualmente, mientras la incidencia disminuyó 3,1% en el mismo periodo. De forma similar, la supervivencia global (SG) a cinco años mejoró hasta el 35%, logrando una diferencia positiva del 9% en 13 años (2). Esta situación es reflejo de la introducción de la genómica, de múltiples intervenciones dirigidas, y del uso regular de la inmunoterapia. No obstante, la tasa de supervivencia a 5 años en los países con ingresos medios para todos los tipos de cáncer de pulmón es del 19%, inferior a lo encontrado para las neoplasias de colon y recto (71%), seno (85%) y próstata (98%) (3).

El cáncer de pulmón ha cambiado a lo largo del último siglo, era una patología poco reconocida antes del siglo XX. Hasta 1900, solo se conocían alrededor de 140 casos en la literatura médica, y la enfermedad era diagnosticada erróneamente como tisis (tuberculosis), neumonía, o enfermedad del carbón. Sin embargo, el hallazgo de tumores pulmonares en secuencias de autopsias aumentó de forma progresiva en Alemania en la segunda mitad del siglo XIX, y aún más en la primera década del XX. Isaac Adler resumió esta evidencia en 1912, en la primera monografía sobre el cáncer de pulmón, y señaló que la incidencia de neoplasias malignas del pulmón parecía mostrar «un aumento decidido». Adler mencionó el «abuso de tabaco y alcohol» como una posible causa, al tiempo que comentó que el conocimiento “aún no estaba listo para generar un juicio final sobre el vínculo” (Figura 1) (4).

Al parecer, en ese entonces, ni siquiera se sospechaba que el tabaco fuera la principal causa de tumores pulmonares hasta la primera reseña de un joven es-

tudiante de medicina (Hermann Rottmann, Würzburg, Baviera, Alemania) que propuso en 1898 que el polvo de tabaco, y no el humo, podría estar causando la elevada incidencia de lesiones pulmonares entre los trabajadores del tabaco alemanes. El error de Rottmann no se corrigió hasta 1912, cuando Adler propuso que fumar podría ser el culpable de la creciente incidencia de tumores pulmonares. Durante la década de 1900 los profesores solían declarar frente a los torreones que el cáncer de pulmón era una condición tan rara que los novos practicantes podrían terminar su carrera sin volver a ver otro caso (5). No obstante, después de la Primera Guerra Mundial, los cirujanos se encontraban la enfermedad con una frecuencia cada vez mayor por lo que empezaron a preguntarse de forma sistemática cual sería su origen. Además del tabaco, se culpó al polvo de carbón y asfalto, a los efectos latentes por la exposición al gas mostaza, y a agentes letales como el fosgen. También se especuló sobre la contaminación del aire dada la creciente industrialización, al igual que al gran Jinete Pálido, la gran pandemia de influenza de 1918. Estas y varias otras teorías se presentaron como posibles explicaciones del aumento del cáncer de pulmón, hasta que la evidencia de múltiples fuentes de investigación dejó en claro que el tabaco era, por mucho, el principal culpable.

Ciento ocho años después, la historiografía del rey de reyes se escribe a partir de la biología molecular tumoral, de la introducción de la inmunoterapia y de nuevos formatos para implementación de la cirugía y la radioterapia. La presente revisión realiza un recorrido sobre los mayores hallazgos y eventos alrededor del cáncer de pulmón.

La iniciación

Mary Benbow tenía 50 años cuando fue admitida en el Guy's Hospital de Londres el 19 de agosto de 1841, bajo el cuidado de Richard Bright (Figura 2),

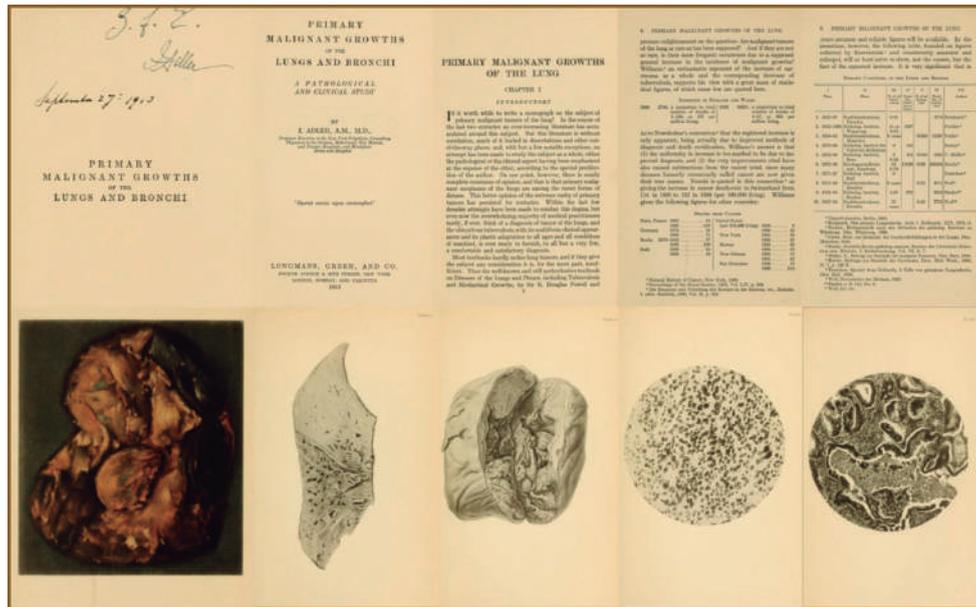
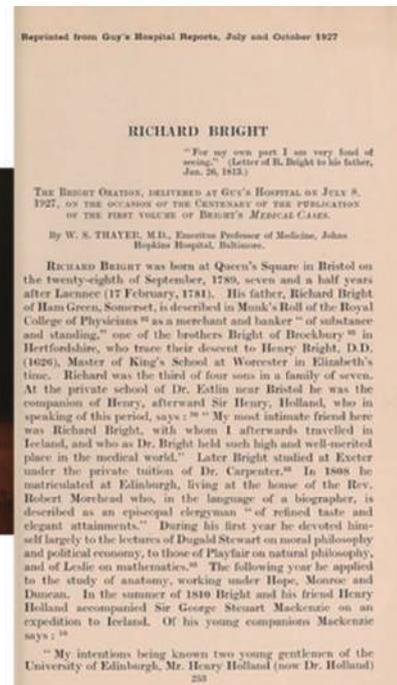


Figura 1. Detalles del reporte original de Isaac Adler, que describe por primera vez las características del cáncer de pulmón en una cohorte de pacientes afectados. Nótese la reseña a las primeras páginas de la monografía, la figura original realizada por el autor sobre las características visuales del órgano afecto, y la distribución patológica por tinción básica. *Primary malignant growths of the lungs and bronchi*, Isaac Adler 1912. Material proporcionado a la Colección de la Wellcome Library por Augustus C. Long en la Universidad de Columbia. Reproducción con autorización desde Julio 10, 1944 (<https://wellcomelibrary.org/item/b2123131x>).



Figura 2. Richard Bright. Oración de Bright realizada en el Hospital Guy's en Julio 8, 1927 en honor al centenario de la publicación del primer volumen del registro Bright's Medical Cases.



uno de los principales consultores de la ciudad y su médico asistente Henry Marshall Hughes, conocido tanto por su excéntrico sentido del vestido y su interés en la patología pulmonar. La señora Benbow había sido una persona notablemente sana hasta los dos años antes de su admisión, cuando lo que ella pensaba era un frío desagradable la confinó a su cama durante dos meses. Ella era una mujer trabajadora y templada; como esposa de un soldado, había seguido al ejército hasta que encontró empleo como lavandera. Después de su resfriado, ocasionalmente había tosido sangre. Finalmente fue valorada por el cirujano de Kingston, el señor Edward Kingsford, que designó el uso de diversos ácidos, acetato de plomo, digital y purgantes salinos. Pero su condición no mejoró y nueve meses después Kingsford la refirió al Guy's Hospital, donde se había formado y seguía teniendo contactos. Cuando ingresó, estaba bastante pálida, no tenía dolor, ni estaba particularmente demacrada. Ella se quejó de tos y dificultad para respirar, y Hughes la examinó con atención. Encontró que las glándulas en su axila derecha y debajo de la clavícula estaban aumentadas de tamaño (actualmente adenopatías axilares), y notó que las venas directamente debajo de la piel a la derecha de su abdomen y la parte inferior del pecho sobresalían. Las costillas de su lado derecho apenas se movían cuando respiraba. Cuando Hughes usó sus dedos para tamborilear en su pecho (procedimiento diagnóstico conocido como percusión), casi no había ningún sonido en el lado más comprometido (el pulmón sano y lleno de aire habría sonado diferente) (6,7).

Los síntomas de la señora Benbow empeoraron gradualmente. Le resultaba cada vez más difícil respirar y sus piernas estaban cada vez más inflamadas. Aproximadamente dos meses después de su admisión murió, según Hughes, “sin ningún sufrimiento en particular, o una gran emaciación”. Como Guy's era un hospital docente con su propia escuela de medicina con médicos interesados en la investigación,

su cuerpo fue sometido a un examen *post mortem* para averiguar qué enfermedad había causado sus síntomas. Ellos encontraron que toda la parte superior de su pulmón derecho se había convertido, en palabras de Hughes, en “una masa de hongo medular”. Los lóbulos medio e inferior también contenían masas de este “maligno crecimiento”, que Hughes, de nuevo, describió como “materia fungoide”. Él informó al médico de la Sra. Benbow que había estado sufriendo “de alguna afección maligna del pulmón”. Si no hubiera sido referida y expuesta a las nuevas técnicas de diagnóstico empleadas por los médicos allí, y si su cuerpo no hubiera sido sometido a un examen *post mortem*, es probable que la enfermedad de Mary Benbow se hubiera visto como un caso triste pero bastante común de “consumo”, un conjunto de síntomas también llamado “tisis” y luego cada vez más identificada como tuberculosis. Como ella se convirtió en uno de los pacientes de Bright y Hughes, sin embargo, el suyo es uno de los pocos casos de cáncer de pulmón que aparecieron en la literatura médica antes de 1900. Mientras tanto, desde la década de 1850, el cáncer (en general) pasó de una enfermedad de tejidos anormales a una enfermedad de anomalías celulares (7).

A principios del siglo XX, se documentó un número creciente de casos de cáncer de pulmón, lo que generó debates sobre si la enfermedad era de hecho, cada vez más común, o si el aumento de la incidencia era un artefacto relacionado con las mejoras de los medios de diagnóstico. El fuerte incremento en los casos incidentes reportados en la década de 1940 convenció a la mayoría de los observadores de que esta variación no era un artilugio, y el debate internacional se centró en el tabaco.

Los estudios de comunitarios de corte poblacional fueron las primeras y más convincentes formas de prueba. Franz Hermann Müller en el Hospital de Colonia en 1939 publicó el primer estudio de este

tipo, comparando 86 casos de cáncer de pulmón y un número similar de controles libres de enfermedad (8). Müller pudo demostrar que los expuestos al humo por combustión del tabaco tenían mayor probabilidad de padecer la enfermedad, hecho confirmado por Eberhard Schairer y Eric Schöniger en la Universidad de Jenan, quienes ejecutaron un estudio más ambicioso en 1943 (9). Los resultados acuñados en Alemania fueron verificados y ampliados por académicos británicos y estadounidenses, quienes solo en 1950, realizaron cinco estudios epidemiológicos publicados por separado, incluidos los artículos de Ernst Wynder y Evarts (10) Graham en los Estados Unidos y Richard Doll y A Bradford Hill (11) en Inglaterra (Figura 3). Todos confirmaron esta creciente sospecha de que los fumadores tenían un riesgo incremental de tener cáncer de pulmón. Poco tiempo después, se obtuvo una confirmación adicional de una serie de estudios prospectivos de cohortes, realizados para eliminar la posibilidad del sesgo de recuerdo. La teoría fue que siguiendo dos grupos separados e inicialmente sanos a lo largo del tiempo, uno fumador y otro no fumador, emparejados por edad, sexo, ocupación y otros rasgos relevantes, se podía averiguar si el tabaquismo era un factor dominante en la génesis del cáncer de pulmón. Los resultados fueron inequívocos, Doll y Hill en 1954 concluyeron que los fumadores de 35 o más cigarrillos por día aumentaron sus probabilidades de morir por cáncer de pulmón en 40 veces *vs.* los no expuestos. Posteriormente, Hammond y Horn (12), trabajando en conjunto con la American Cancer Society confirmaron el vínculo más allá de la duda razonable.

Modelos animales y citopatología

Esta fue una segunda línea de experimentación clave para demarcar la evidencia entre el tabaquismo y el desarrollo del cáncer de pulmón (13). En 1900, se demostró que el “jugo de tabaco” causaba cáncer en animales de laboratorio, evento que permitió generar

diversas hipótesis entre los investigadores siendo el más activo en este ámbito el intrépido Ángel H. Roffo, director fundador del Instituto de Medicina Experimental para el Estudio y Tratamiento del Cáncer de Argentina, quien en 1931 demostró que el humo condensado de la destilación destructiva del tabaco podía causar tumores al untar el cabello depilado en la piel de conejos (14). Roffo en la década de 1930 y principios de la de 1940 publicó docenas de artículos (principalmente en alemán y español) que implicaban al tabaquismo en la génesis del cáncer, lo que provocó el apoyo entusiasta del Instituto de Salud Pública de Alemania, pero también el ridículo de la industria tabacalera. Los fabricantes de tabaco alemanes establecieron una revista completa, *Chronica Nicotiana*, y una “academia” científica, la *Academia Nicotiana Internationalis*, para apuntalar las fortunas del tabaco, entonces bajo el asedio de los activistas (15).

En 1953, se prestó mucha atención a los estudios de Ernst Wynder, Evarts Graham y Adele Croninger, que mostraban que se podían generar neoplasias al depositar alquitrán de humo de cigarrillo en el dorso de ratones (Figura 4) (16). La revista *Life* dedicó varias páginas a la historia, y citó la conclusión de Graham de que el caso contra el tabaco ahora se había probado “más allá de toda duda” (17). La confianza pública en el tabaco se vio sacudida y los precios de las acciones de los fabricantes de cigarrillos estadounidenses se desplomaron. Los fabricantes de tabaco vieron este nuevo problema sanitario como una amenaza para su sustento y decidieron organizar una respuesta. El 14 de diciembre de 1953, en el Plaza Hotel de Manhattan, los directores ejecutivos de los seis mayores fabricantes de tabaco de EE. UU. (Todos menos Liggett) se reunieron para planificar una respuesta. El resultado fue un plan de gran alcance para refutar la evidencia acumulada, utilizando anuncios y libros blancos, comunicados de prensa y charlas corporativas con escritores de divulgación científica y periodistas. El apoyo a la cien-

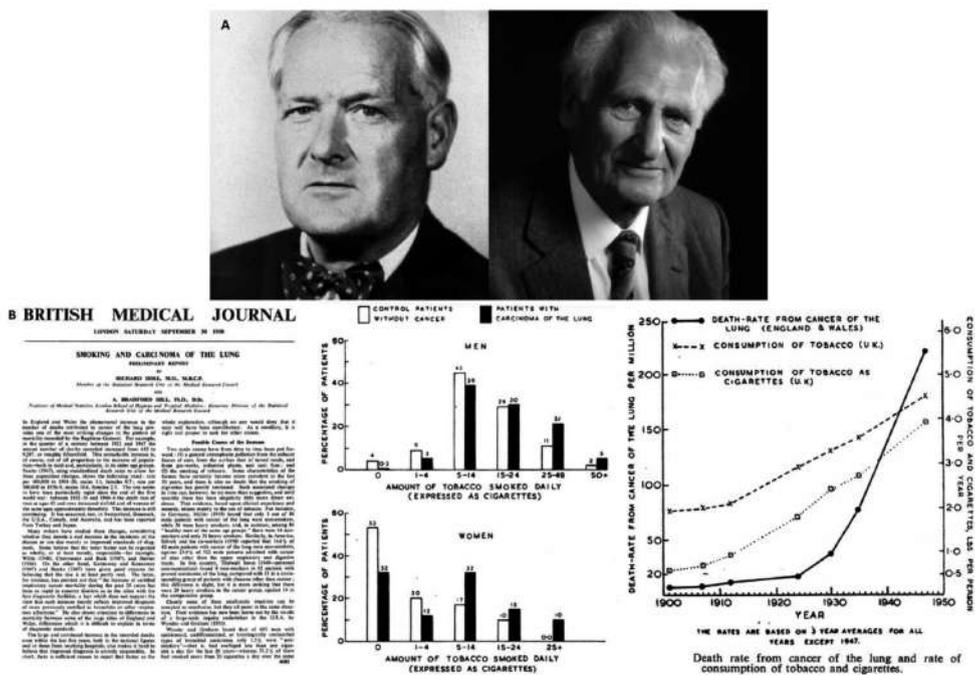


Figura 3A. Austin Bradford Hill y Richard Doll, epidemiólogos ingleses relacionados con la Universidad de Oxford y el Medical Research Council que relacionaron la exposición al tabaco con el desarrollo de cáncer de pulmón. **B.** Imagen del artículo publicado en el British Medical Journal el sábado 30 de Septiembre de 1950, tres años después de iniciar el estudio comunitario que confirmaría los hallazgos de Wynder y Graham, quienes habían encontrado en 605 pacientes, que el 51,2% de los enfermos por cáncer de pulmón habían fumado más de 20 cigarrillos al día durante 10 años. En adición, la tasa de nunca fumadores no excedió el 2% (10). En contraste Doll y Hill, habían documentado que el 14,6% eran no fumadores, y que solo el 20% había consumido 20 cigarrillos o más por día a lo largo de 10 años.

cia (favorable a la industria) fue una parte vital de esta empresa: los fabricantes de cigarrillos pidieron más investigación para resolver una supuesta controversia y se propusieron tranquilizar al público. Esa campaña fue en general un éxito, a juzgar por el hecho de que el consumo *per cápita* se recuperó de su caída en 1953. De hecho, el consumo de cigarrillos en los Estados Unidos continuaría creciendo durante las décadas de 1960 y 1970, alcanzando un máximo de aproximadamente 630 mil millones de cigarrillos en 1982.

Una tercera línea de evidencia de la relación entre el cáncer y el cigarrillo provino de la patología ce-

lular. En la década de 1930, los patólogos habían comenzado a notar la capacidad del humo del cigarrillo para causar ciliastasis, el amortiguamiento de las estructuras diminutas en forma de látigo o pelos que recubren las vías respiratorias superiores, estructuras que se sabe son responsables de expulsar contaminantes particulados de los pulmones (18). Al parecer, la ciliastasis podría hacer que el humo del cigarrillo quedara atrapado en los pulmones, provocando cáncer. Los patólogos también comenzaron a explorar si el daño del tabaquismo se podía discernir a nivel de la célula. Anderson C. Hilding confirmó en 1956 que los fumadores estaban experimentando ciliastasis pulmonar, pero también que los cilios esta-

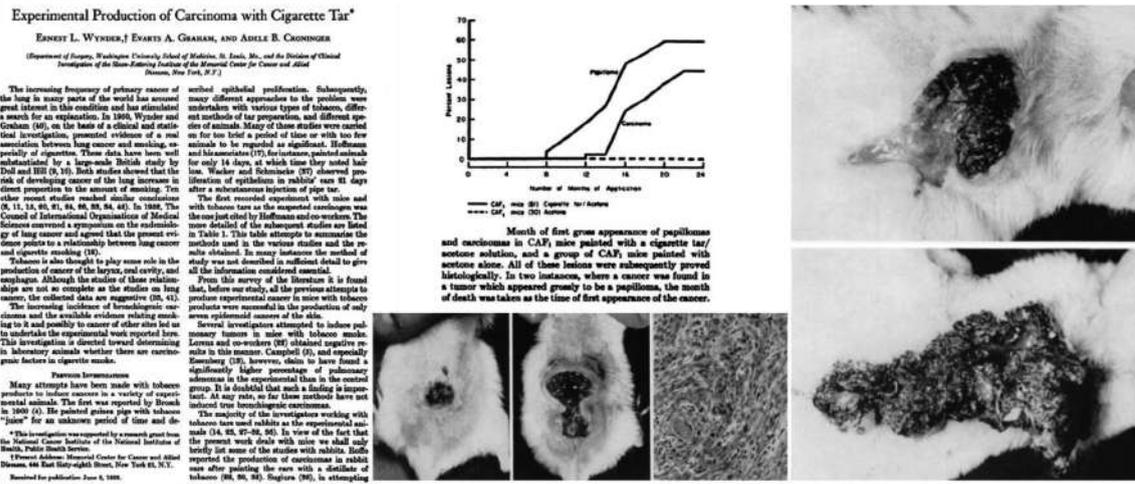


Figura 4. Apartados de la publicación de Wynder *et al.* hecha en Cancer Research 1953. El estudio obtuvo un condensado de alquitrán de cigarrillo con una máquina de fumar que simulaba los hábitos de los humanos. El alquitrán resultante se disolvió en acetona y se aplicó en el dorso de ratones CAF1 en una dosis de 40 mg de solución de alquitrán/acetona 3 veces por semana. De 81 ratones tinturados con alquitrán, el 59% desarrolló papilomas, observando la primera lesión 33 semanas después de la administración. De igual forma, de los ratones tratados el 44% tuvo carcinomas probados histológicamente. El primer carcinoma se observó en la semana 42 y el tiempo promedio para la aparición fue de 71 semanas. De 62 ratones vivos a los 12 meses, el 58% desarrolló cáncer. Esto se corresponde aproximadamente con el hecho de que en el ser humano se requieren aproximadamente 20 a 35 años de tabaquismo para la producción de un carcinoma bronquiogénico. Ninguno de los ratones de control tratados con acetona sola no mostró lesiones cutáneas. Al final de los 20 meses de intervención, el 53% continuaba vivo, en comparación con el 9,8% en el grupo marcado con alquitrán de tabaco.

ban siendo dañados precisamente en aquellas partes del pulmón donde era más probable que se desarrollaran neoplasias (19). En paralelo, Oscar Auerbach mostró (a partir de estudios de autopsias) que en las células preneoplásicas se podían detectar arquitecturales y nucleares, incluso en los que habían muerto por otras causas (Figura 5) (20).

La siguiente línea de evidencia para amplificar la naciente investigación relacionada con el cáncer de pulmón surgió del descubrimiento de sustancias químicas cancerígenas en el humo del cigarrillo. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos se habían identificado como componentes cancerígenos del alquitrán de hulla en la década de 1930, y entonces surgió la pregunta: ¿podría haber compuestos similares en el humo del cigarrillo? Angel Roffo en Argen-

tina fue el primero en identificar los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el humo de los cigarrillos a partir de sus firmas espectrográficas distintivas, y durante un tiempo al menos su voz fue la más autorizada en este ámbito (21). En 1947, en un informe interno a la compañía Lorillard, los fabricantes de cigarrillos Old Gold, John B Fishel de la Universidad Estatal de Ohio reconoció la presencia de benzopireno cancerígeno en los alquitranes de tabaco, citando a Roffo como autoridad (22). Los laboratorios de la industria tabacalera llevaron a cabo sus propias investigaciones, Brown y Williamson identificaron el benzopireno en el humo del cigarrillo en 1952, y al final de la década los fabricantes de cigarrillos habían caracterizado varias docenas de carcinógenos en el humo del mismo, incluidos el arsénico, el cromo, el níquel y un verdadero zoológico de hidrocarburos

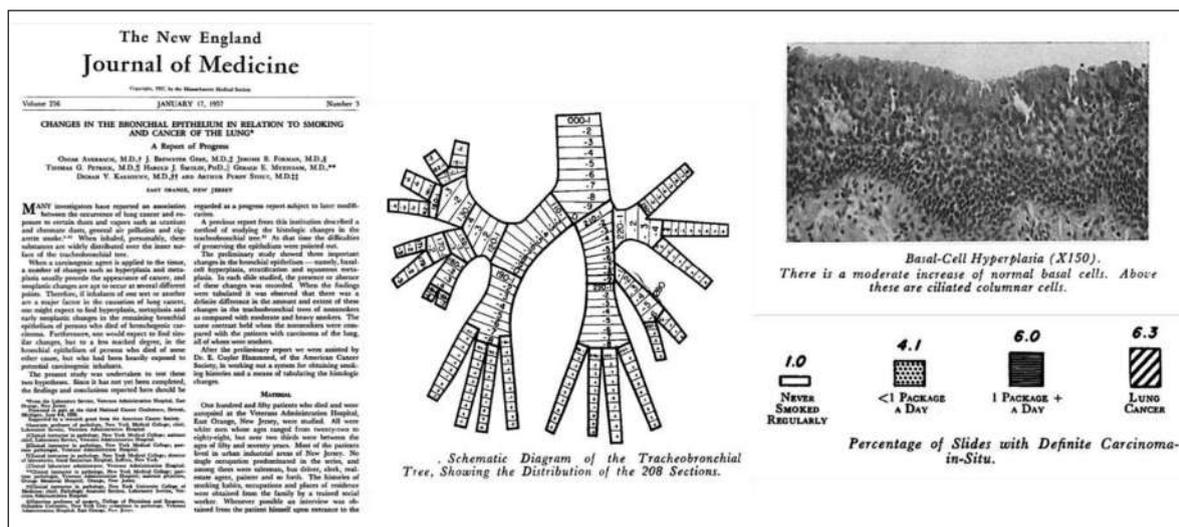


Figura 5. Referencia gráfica del estudio de Oscar Auervach y colaboradores publicado el 17 de enero de 1957 en el New England Journal of Medicine. El manuscrito incluye la información del análisis de 150 casos y más de 28.000 placas histológicas analizadas para determinar el vínculo patológico entre la exposición al tabaco, la hiperplasia de células basales, y la generación de cáncer de pulmón.

aromáticos policíclicos (criseno, metilcolantreno, dibenzantraceno, dibenzacrideno, etc.). Como dijo el director de investigación de Philip Morris, Helmut Wakeham, en 1961, se encontraron carcinógenos en “prácticamente todas las clases de compuestos del humo de los cigarrillos”.

La confluencia de estas diversas formas de evidencia, desde las epidemiológicas, hasta los experimentos con animales, observación clínica y análisis químico, combinadas con la evidencia cada vez menor de explicaciones alternativas, llevó a las autoridades médicas y de salud de todo el mundo a reconocer públicamente un vínculo entre el consumo de tabaco y la creciente ola de cáncer de pulmón. La Junta Directiva Nacional de la American Cancer Society anunció en 1954, sin disenso, que “la evidencia actualmente disponible indica una asociación entre el tabaquismo, en particular el tabaquismo de cigarrillos, y el cáncer de pulmón”. Ese mismo año, la Public Health Cancer Association recomendó dejar de fumar como una forma de prevenir el cáncer, y

las autoridades contra el cáncer en Noruega, Suecia, Finlandia, Dinamarca y los Países Bajos llegaron a conclusiones similares. Las autoridades del Reino Unido se sumaron, al igual que la Sociedad Conjunta de Tuberculosis de Gran Bretaña y el Departamento Nacional de Salud y Bienestar de Canadá. Los escépticos se convirtieron y la atención médica global inició el arduo cuestionamiento para los siguientes 50 años, ¿qué haremos entonces al respecto?

El cigarrillo es el artefacto más mortífero en la historia de la civilización humana (23). Las tasas de consumo están cayendo en la mayoría de los países más avanzados económicamente, pero siguen siendo altas o incluso están aumentando en muchas partes del mundo. En China, el consumo de cigarrillos ha aumentado de 500.000 millones en 1980 en más de cuatro veces en 2010, y aún no está claro si el consumo ha alcanzado su punto máximo. China fabrica ahora alrededor de 2.4 billones de cigarrillos/año, cerca del 40% del total mundial. El consumo se ha visto facilitado por la introducción de máquinas de

fabricación de cigarrillos de ultra alta velocidad. La fábrica de cigarrillos Yuxi de Hongta, por ejemplo, produce más de 90 mil millones de cigarrillos al año, utilizando 52 máquinas de fabricación de cigarrillos Molins de alta velocidad. Las modernas máquinas para fabricar cigarrillos producen tasas de hasta 20.000 unidades por minuto, lo que ayuda a explicar la dramática caída de los costos de fabricación durante el último siglo. *Las fábricas de cigarrillos hoy producen muertes a un ritmo más rápido y más económico que cualquier forma anterior de fabricación industrial. Si los cigarrillos causan 1 cáncer de pulmón por cada 3 o 4 millones consumidos (24), esto significa que fábricas como estas, son responsables de generar 25.000 a 30.000 muertes/año por cáncer de pulmón.* Y aproximadamente el doble de esa cantidad por otras enfermedades (25). La Figura 6 resume los principales cambios directos y paralelos relacionados con la inflamación crónica generada por tabaco a nivel pulmonar.

Una lenta evolución

En la historiografía de la medicina, las narrativas del progreso superan fácilmente en número a las historias de fracaso y decepción. No obstante, la biografía del cáncer de pulmón ilustra la impotencia de la ciencia, que se mantuvo estática hasta la década de 1990. En 1951 el rey Jorge VI de Inglaterra fue el paciente más destacado de Gran Bretaña. Después del agobiante diagnóstico de un cáncer de pulmón, relacionado con una amplia exposición al tabaco, se expuso a los nuevos métodos quirúrgicos dispuestos contra la enfermedad.

La neumonectomía se realizó la mañana del domingo 23 de septiembre por Sir Clement Price Thomas a pesar del considerable riesgo de una trombosis recurrente. La cirugía fue un éxito, sin embargo, un par de meses después desarrolló una molesta tos, por lo que el doctor Thomas le realizó una nueva broncoscopia, tras lo cual el síntoma desapareció para dar paso a

cierta ronquera. El 5 de febrero del año siguiente, el rey realizó sus labores deportivas habituales, planeó el siguiente día y dio paso a una noche tranquila. En la madrugada del próximo día murió inesperadamente por un coagulo de sangre en el corazón. Su majestad no fue un paciente normal, recibió muchos más cuidados que el promedio de los sujetos con cáncer de pulmón. Prueba de ello fue una encuesta de la COCEF realizada en 1952, que reveló que las cirugías con intención curativa se hicieron solo en 178 pacientes de 1.024 casos registrados, y solo uno de estos sobrevivió después de la intervención por 5 años o más. De esta misma población, 239 pacientes fueron expuestos a radioterapia, y solo 4 de estos alcanzaron los 5 años de supervivencia (7).

Hasta 1968 la cirugía continuó siendo la forma esencial de tratamiento, dando los mejores resultados a largo plazo. La radioterapia proporcionaba un alivio paliativo para algunos de los síntomas sin tener tasas de control adecuadas, en especial para lo que se considerada enfermedad localmente avanzada. Sin embargo, el uso de fármacos citotóxicos (quimioterapia) empezó a volverse más común, siendo de continua controversia dada su pobre relación riesgo beneficio. Este periodo también permitió diferenciar el pronóstico entre los carcinomas de células no pequeñas y el de células en avelana (células pequeñas), transcribiendo un mejor pronóstico para los adenocarcinomas que además resultaban más fáciles de operar. Paradójicamente, los carcinomas de células escamosas tenían un mejor pronóstico, solían ser más aptos para la cirugía y la resección ganglionar parecía ser más sencilla. De igual forma, la mayoría de los estudios poblacionales del MRC demostraron que los pacientes mayores de 60 años alcanzaban con mayor frecuencia una supervivencia superior a los 18 meses, en contraposición a los jóvenes que tenían perspectivas terapéuticas más limitadas y enfermedades biológicamente más agresivas. De los más de 25.000 británicos diagnosticados por año con

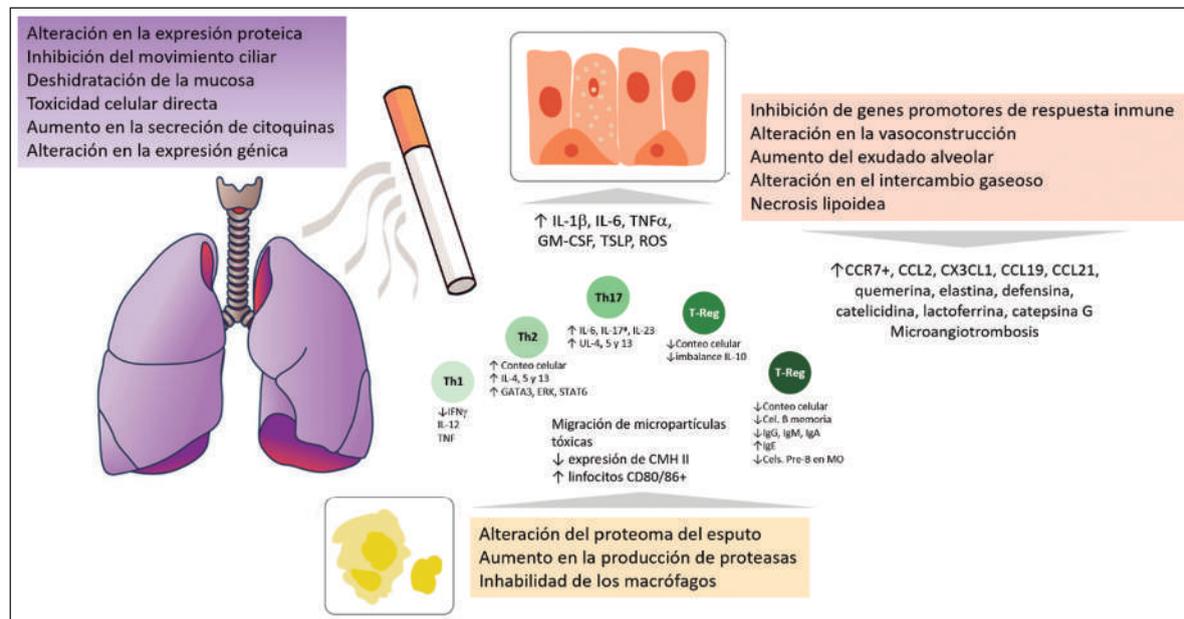


Figura 6. Integración del proceso inflamatorio inducido por la nicotina y el humo por combustión del tabaco en el microambiente pulmonar.

cáncer de pulmón a mediados y finales de la década de 1960, sólo alrededor del 25% por ciento se encontraron aptos para una cirugía, y sólo en el 15% de estos el procedimiento fue técnicamente viable (26).

A medida que la oncología médica se estableció como especialidad en la década de 1970, varios se han concentrado en el estudio de las neoplasias torácicas. En 1967, se establecieron en Londres los comités interinstitucionales de Windeyer, descritos y gestionados por Sir Brian Wellingham Windeyer un radio-oncólogo interesado en gestionar la integridad en el tratamiento del cáncer. Poco después, Bleehen promovería el Grupo de Trabajo sobre el Cáncer de pulmón, segmento que iniciaría el estímulo para promover el desarrollo de experimentos clínicos, y en parte, la fundación de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (27). En 1972, la extensión de esta idea, la creciente preocupación por la salud pública, y el interés en

desarrollar experimentos clínicos hizo que David T. Carr, Oleg S. Selawry, Lawrence Broder, Clifton Mountain, Nathan Bleehen y George Higgins iniciaran la construcción de una organización internacional multidisciplinaria. En 1974, el grupo lanzó la Asociación en su primera reunión formal en Florencia, Italia, después de haber reclutado a más de 250 miembros fundadores de todo el mundo con diferentes perspectivas.

El enfoque de tratamiento basado en protocolos se estableció adecuadamente a partir de 1975. Sin embargo, la utilidad de la quimioterapia seguía siendo controvertida para los pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásica. La reunión del Lung Cancer Working Group permitió la gestión de un estudio clínico para probar la eficacia y seguridad del uso de la radioterapia con o sin ciclofosfamida para tumores localizados. El experimento mostró que no había diferencia en términos de superviven-

cia entre el grupo sin tratamiento y el grupo que recibió tratamiento, de hecho, resultó que los pacientes que recibieron ciclofosfamida les fue peor que a los que recibieron radioterapia (7).

Poco después apareció un desarrollo diferente que involucró de nuevo a los cirujanos. En 1986, se anunció la adopción generalizada de un nuevo sistema internacional de estadificación en cáncer de pulmón (28). La estadificación fue y es el procedimiento de asignar un código simple para el cáncer de cada paciente, de acuerdo con un conjunto de reglas establecidas, clasificando efectivamente la extensión anatómica de la enfermedad. La oncología definió entonces que la estadificación precisa del cáncer de pulmón es esencial para la planificación del tratamiento y la valoración del pronóstico. La estadificación también fue esencial cuando se incluyeron diferentes modalidades de tratamiento al momento de comparar las intervenciones y comunicar los resultados. No obstante, los orígenes del sistema de estadificación se remontan a la década de 1940 con la aplicación del modelo del Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) desarrollado por el Enquête Permanente y promovido por el cirujano, director del Institut Gustav Roussy y expresidente de la UICC, Pierre Denoix y sus colegas. El sistema TNM fue adoptado por el Comité de Nomenclatura de Tumores de la UICC y Estadística como base para la clasificación de la extensión anatómica del cáncer.

Esperando la transición

La eficacia limitada, la toxicidad y el estado funcional basal de muchos de los pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas limitaron el uso regular de la quimioterapia durante las décadas de 1980 y 1990. Sin embargo, la información emergió progresivamente para que el tratamiento sistémico superará a las mejores medidas de soporte (BSC, *Best Supportive Care*). Carlei y colaboradores demostraron

una ventaja sustancial en la SG (8,5 frente a 4,0 meses; $p < 0,0001$) utilizando cisplatino/ciclofosfamida/mitomicina frente a BSC (29). En paralelo, Rapp y colaboradores informaron los resultados del estudio del NCI-Canadá que comparó dos regímenes de quimioterapia (vindesina/ cisplatino y ciclofosfamida/doxorubicina/cisplatino) entre sí y con BSC, y encontrando equivalencia entre los tratamientos activos, y superioridad sobre el BSC (30). Luego Cullen y colaboradores valoraron la efectividad de la combinación de mitomicina/ifosfamida y cisplatino vs. BSC o radioterapia. En ambos estudios, hubo una ventaja en términos de supervivencia y calidad de vida con la quimioterapia. La calidad de vida se evaluó mediante el instrumento EORTC QLQ-LC13, que involucra módulos que evalúan síntomas y toxicidad, tos, disnea (en tres niveles de ejercicio diferentes), hemoptisis, dolor, apetito, ansiedad, depresión, disfagia, náuseas y malestar. Hubo una ventaja notable con la quimioterapia en ambos ensayos. Estos hallazgos fueron aún más notables dado que demostraron la utilidad base de la sal de platino, a pesar de encontrarse en la era anterior a la profilaxis antiemética con antagonistas de la serotonina. El hecho de que las pruebas para valorar la calidad de vida favorecieran el tratamiento activo fue testimonio tanto de la repercusión funcional de la enfermedad como de la eficacia de la terapia sistémica activa (31).

Cisplatino como agente único vs. combinaciones con nuevos fármacos introducidos después de 1990

En 1990, existía consenso alrededor de que la terapia basada en platino era superior a la mejor atención de soporte para pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1). Sin embargo, hubo un debate considerable sobre si la combinación del platino con otros fármacos tenía ventajas con impacto real en los principales desenlaces clínicos. El estudio ECOG-1583 evaluó el uso de un agente único seguido de terapia

combinada vs. terapia combinada, demostrando que las combinaciones podrían ser superiores en términos de tasa de respuesta global, pero no en términos de supervivencia (32). En ese momento, se introdujeron varios medicamentos revolucionarios por su actividad sobre el carcinoma de células no pequeñas, en particular, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la Gemcitabina, y el irinotecán. La vinorelbina se convirtió en el primer fármaco autorizado como monoterapia en esta década después de que un estudio comparativo frente a la combinación de 5-fluoruracilo/leucovorin demostrara ventaja a favor del alcaloide de la vinca (30 semanas frente a 22 semanas; $P=0,03$) (32). Estos resultados conllevaron a la ejecución de otros experimentos clínicos que valoraron la utilidad de los nuevos nuevos medicamentos en combinación frente al cisplatino como agente único. Los estudios probaron de manera uniforme el beneficio de las combinaciones, estableciendo un nuevo estándar de manejo (33,34).

Comparación entre los esquemas con base en platino: la era de Joan Schiller

La pregunta principal a mediados de la década de 1990 era si alguno de los nuevos regímenes era superior a los demás (Tabla 1). Dos estudios representativos desarrollados en Estados Unidos, el SWOG 9509 y el ECOG 1594, abordaron esta cuestión. El SWOG probó la combinación de cisplatino/vinorelbina vs. carboplatino/paclitaxel, mientras que el ECOG evaluó dos regímenes diferentes de paclitaxel (cisplatino/paclitaxel y carboplatino/paclitaxel) vs. cisplatino/docetaxel y cisplatino/Gemcitabina (35,36). Ambos estudios llegaron a la misma conclusión, dado que los esquemas en combinación resultaron equivalentes. Entonces, hubo uniformidad notable en los resultados, y todos los regímenes descritos demostraron una mediana de SG de aproximadamente 8 meses, y una supervivencia de

un año próxima al 35%. Estos estudios establecieron el punto de referencia para los resultados obtenidos en el tratamiento del cáncer de pulmón en la siguiente década. De forma similar, otros estudios con una variedad de regímenes similares llegaron a la misma conclusión; sin embargo, considerando la ausencia de superioridad de alguno de los brazos en estudio, los experimentos se consideraron negativos, abriendo la conciencia alrededor de la necesidad de tipificar las características de las subpoblaciones, definir marcadores potenciales de respuesta, así como otros para definir las características biológicas de la enfermedad. Además, se documentaron diferencias significativas en la toxicidad, incluyendo la presentación de neuropatía, neutropenia, fatiga, y en el costo. Tras la demostración del beneficio otorgado por los nuevos medicamentos se probó la posibilidad de combinarlos para intentar reducir la tasa de efectos adversos excluyendo el cis o carboplatino, no obstante, ninguno demostró ventajas tangibles respecto de la toxicidad o supervivencia (37).

Segunda línea: una nueva expectativa

Al mismo tiempo que se abordaba la búsqueda de una intervención óptima en primera línea, surgió el concepto revolucionario de una segunda alternativa. Hasta la década de 1990 aún existía un intenso debate sobre el valor de la quimioterapia inicial, incluso en los pacientes con buen estado funcional. De cara al nuevo milenio, Fossella y colaboradores presentaron los datos del estudio TAX 320, diseño que incluyó 373 pacientes asignados aleatoriamente a recibir docetaxel 100 mg/m² (D100) vs. 75 mg/m² (D75) y un régimen de control constituido por vinorelbina o ifosfamida. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 10,8 y 6,7% con D100 y 75, respectivamente. Este hallazgo fue significativamente superior a lo encontrado con vinorelbina o ifosfamida (0,8%), y se tradujo en la mejoría de la SLP (26 semanas) sin impacto aparente en la SG (supervivencia a un año

Tabla 1. Estudios seleccionados que transformaron la historia temprana del tratamiento sistémico del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado,

Estudio	N	Esquema de quimioterapia	TRG (%)	SG (m)	1-año (%)	2-años (%)
Rapp/NCI-Canada (1988)	150	VP	25,3	7,5		
		CAP	15,3	5,7		
		BSC		4,1		
				(P=0,02)		
Cartei (1993)	102	Cisplatino/ciclofosfamida/MMC		8,5	39	
		BSC		4,0		
				(P<0,0001)		
Cullen (1999)	351	MIC		6,7		
		BSC		4,8		
				(P=0,03)		
Crawford (1996)	216	Vinorelbina	12	6,9	25	
		5FU/leucovorin	3	5,1	16	
				(P=0,03)		
Kelly/SWOG (2001)	408	Cisplatino/Vinorelbina	28	8	36	16
		Carboplatino/Paclitaxel	25	8	38	15
Schiller/ECOG (2002)		Cisplatino/Paclitaxel	21	7,8	31	10
		Cisplatino/Gemcitabina	22	8,1	36	13
		Cisplatino/Docetaxel	17	7,4	31	11
		Carboplatino/Paclitaxel	17	8,1	34	11
Gridelli (2003)	501	Gemcitabina/vinorelbina	25	7,4	31	
		Cisplatino/vinorelbina o Gemcitabina	30	8,8	37	
Kosmidis (2002)	509	Carboplatino/Paclitaxel	28	10,4		
		Gemcitabina/Paclitaxel	35	9,8		
Scagliotti (2008)	1,669	Cisplatino/Gemcitabina		10,3	41,9	14
		Cisplatino/Pemetrexed		10,3	43,5	18,9
Ciuleanu (2009)	663	Terapia con platino × 4 → pemetrexed	N/A	13,4		
		Quimioterapia con base en platino × 4		10,6		

del 32% vs. 19% para el grupo control; P=0,025). En adición, se encontró una mejor eficacia con el docetaxel en el grupo de sujetos refractarios al platino, y en aquellos con un mejor estado funcional (38).

En paralelo, Shepherd y colaboradores desarrollaron y presentaron un estudio que comparó dos niveles de dosis del docetaxel vs. la mejor terapia de soporte en pacientes con cáncer de pulmón de células no pe-

queñas. El estudio incluyó 104 pacientes y encontró una mejoría discreta en la respuesta (7,1%) con prolongación de la SLP (10,6 vs. 6,7 semanas, para la quimioterapia y la terapia de soporte). Esta diferencia fue más significativa para los pacientes tratados con Docetaxel 75 mg/m², intervención que mejoró la supervivencia en 2,9 meses y la tasa para esta cuantificado a 1 año de 37 vs. 11% para los pacientes expuestos al taxano vs. el cuidado de soporte paliati-

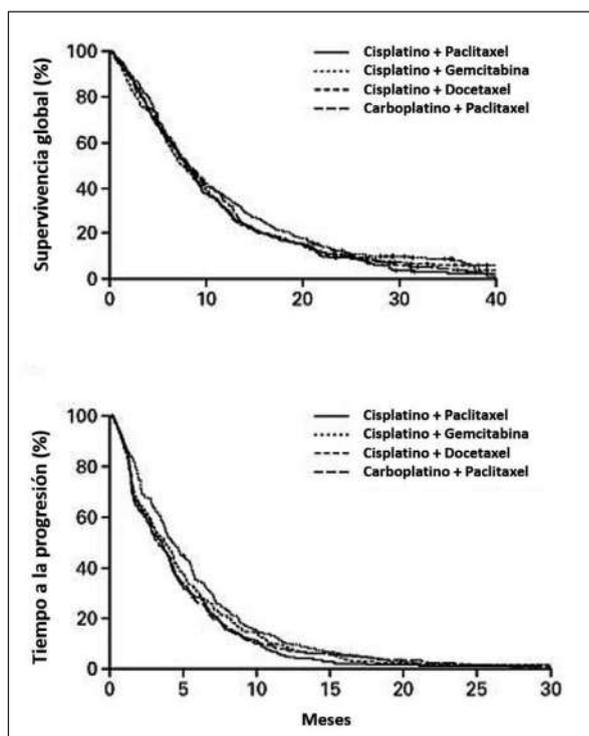


Figura 7. Supervivencia global y tiempo libre de progresión equivalente entre los cuatro esquemas de quimioterapia probados por Joan Schiller y colaboradores. Reproducido con autorización del New England Journal of Medicine (36).

vo, respectivamente (39). Esta información dio paso a la introducción del pemetrexed que se comparó con el docetaxel en la configuración de la segunda línea. Aunque diseñado para demostrar superioridad, el ensayo clínico demostró una eficacia similar en términos de supervivencia pero mejoró la tolerabilidad, y condujo a la aprobación del antifolato globalmente (40). De igual forma, el estudio NCIC CTG BR21 demostró una mejoría significativa en la duración de la respuesta para el erlotinib (7,9 meses) en comparación con el placebo (3,7 meses; $P < 0,001$). No obstante, la diferencia para la SLP entre los dos grupos fue de 2,2 y 1,8 meses, respectivamente, y la extensión de la SG solo fue 2 meses (41). Por lo tan-

to, a mediados de la década del 2000, tres agentes habían demostrado una mejora menor, pero real, en la supervivencia durante la segunda e incluso la tercera línea de tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. La Tabla 2 incluye los principales resultados de los estudios con quimioterapia en segunda línea.

La importancia de las variantes histológicas del carcinoma de células no pequeñas

Con el advenimiento de la broncoscopia flexible, las biopsias dirigidas por tomografía computarizada (TC), y el uso cada vez mayor de la aspiración con aguja fina para el diagnóstico, una de las preguntas más relevantes fue cual era el linaje histológico del primario, células pequeñas o no pequeñas, y la variante fenotípica del último (adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas). Hasta ese momento el tratamiento se mantenía uniforme para el cáncer de pulmón de células pequeñas, sin discriminar el subtipo como predictor de respuesta lo que hacía innecesario un esfuerzo adicional del patólogo para estratificar la enfermedad. Sin embargo, la toxicidad asociada con el bevacizumab en los pacientes con carcinomas escamosos, y la eficacia del pemetrexed en los adenocarcinomas, ambos en el contexto de la primera línea, renovaron la importancia de un diagnóstico más preciso.

En un experimento clínico fase II con asignación aleatoria Johnson y colaboradores evaluaron la introducción del bevacizumab, un antiangiogénico revolucionario en diferentes niveles de dosis y en combinación con carboplatino y paclitaxel. Además de observar un nivel prometedor de actividad, que finalmente se confirmó en el ensayo ECOG 4599, también notaron seis episodios de hemoptisis masiva, cuatro de los cuales fueron fatales (42,43). Todos los casos ocurrieron en pacientes con carcinoma de

Tabla 2. Ensayos clínicos seleccionados sobre el uso de la quimioterapia de segunda línea.

Estudio	N	Protocolo	TRG	SG (meses)	SG 1 año (%)
Fosella (TAX 320) (2000)	373	Docetaxel (75)	6,7	5,7	32
		Docetaxel (100)	10,8	5,5	21
		Ifosfamida o vinorelbina	0,8	5,6	19
Shepherd (2000)	203	Docetaxel (75)	7	7,5	37
		Docetaxel (100)	7	5,9	19
		Mejor terapia de soporte	0	4,6	19
Hanna (2004)	571	Pemetrexed	9,1	8,3	29,7
		Docetaxel	8,8	7,9	29,7

células escamosas y resultó en la exclusión de esta histología en el estudio confirmatorio que condujo a la aprobación. El estudio ECOG 4599 demostró una SG de 12,3 meses en el grupo asignado a quimioterapia más bevacizumab en comparación con 10,3 meses para el control (reducción del riesgo de muerte del 21%; $P=0,003$). De igual forma, la mediana de LSP en los dos grupos fue 6,2 y 4,5 meses, lo que se tradujo en unas tasas de respuesta del 35 y 15% para el tratamiento con y sin el bevacizumab, respectivamente ($P < 0,001$). Los resultados para el bevacizumab dividieron al planeta en dos frentes, Estados Unidos y Europa, el segundo aferrado al uso de las combinaciones con gemcitabina. El estudio AVAIL demostró una extensión de la SLP con la adición del bevacizumab a la quimioterapia en comparación con el placebo (HR 0,75, $P=0,0003$) sin claras diferencias entre dos niveles de dosis (7,5 y 15 mg/kg). La mediana para la SG fue superior a 13 meses en todos los grupos de tratamiento, sin embargo, esta no aumentó con el uso del antiangiogénico (HR 0,93, $P=0,42$) (44).

La importancia de la histología se afirmó de manera positiva con la introducción del pemetrexed en la primera línea. Un análisis estratificado por la histología realizado por Scagliotti y colaboradores demostró una ventaja terapéutica con el antifolato para el carcinoma no escamoso (SG para el adenocarcinoma 12,6 frente a 10,9 meses, $P=0,03$). Por el contrario, hubo una supervivencia superior para los

pacientes con carcinoma escamoso que recibieron gemcitabina (10,8 frente a 9,4 meses, $P=0,05$) (45). Curiosamente, esta cuestión aparentemente básica permaneció confusa, ya que existió una marcada discordancia entre los patólogos sobre la realización de diagnósticos basados en muestras quirúrgicas y porque ninguno de los estudios que demostraron la importancia de la histología en realidad se basó en técnicas de inmunohistoquímica. Tiempo después la discusión se concentraría en el principio biológico relacionado con la expresión diferencial de la timidilato sintasa entre los diferentes fenotipos del carcinoma de pulmón de células no pequeñas (46). La Tabla 3 hace un recuento de los estudios más representativos combinando quimioterapia más o menos bevacizumab o inhibidores de tirosin-quinasa.

La era molecular

La era molecular del cáncer de pulmón nació de forma inadvertida hacia el 2004, momento en que los inhibidores del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor receptors, EGFR) se usaban de forma irrestricta y sin guía molecular. El factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor, EGF) fue descubierto hace más de 40 años, y la purificación y caracterización de su receptor de superficie celular, el EGFR, se describió por primera vez en 1980 (47,48); este hallazgo, realizado por Stanley Cohen le llevó a ganar el premio Nobel en Medicina. El EGFR fue el primer recep-

Tabla 3. Estudios representativos de las combinaciones de quimioterapia más bevacizumab o inhibidores de tirosin-quinasa.

Estudio	N	Régimen de tratamiento	TRG	SG (meses)	SG 1 año (%)	SG 2 años (%)
Sandler/ECOG	878	Carboplatino/Paclitaxel	15	10,3	51	23
		Carboplatino/Paclitaxel/Bevacizumab	35	12,3	44	15
Reck 2010	1,043	Cisplatino/Gemcitabina	21,6	13,1		
		Cisplatino/Gemcitabina/Bevacizumab (7.5)	37,8	13,6		
		Cisplatino/Gemcitabina/Bevacizumab(15)	34,6	13,4		
Giaccone (INTACT-1)	1,093	Cisplatino/Gemcitabina	49,7	9,9	44	
		Cisplatino/Gemcitabina/Gefititinib500	50,3	9,9	43	
		Cisplatino/Gemcitabina/Gefititinib 250	44,8	10,9	41	
Herbst (INTACT-2)	1,037	Carboplatino/Paclitaxel	28,7	9,9	42	
		Carboplatino/Paclitaxel/Gefititinib500	30	8,7	37	
		Carboplatino/Paclitaxel/Gefititinib250	30,3	9,8	41	
Herbst (TRIBUTE)	1,059	Carboplatino/Paclitaxel	19,3	10,5		
		Carboplatino/Paclitaxel/Erlotinib	21,5	10,6		
Gatzmeir (TALENT)	1,172	Cisplatino/Gemcitabina	29,9	44,1 sem	42	
		Cisplatino/Gemcitabina/Erlotinib	31,5	43 sem	41	

tor de superficie celular asociado al cáncer (49) y, posteriormente, se documentó que su actividad está mediada por un estímulo específico cuya interacción supone la activación de una tirosin-quinasa (v-erbB), que fue identificada como una proteína homóloga del oncogén viral aviar (50) (Figura 8).

El EGFR es un miembro de la familia ErbB de receptores transmembrana de tirosin-quinasa, dentro de los cuales se incluyen ErbB1 (HER-1 o EGFR), ErbB2 (o Her-2/neu), ErbB3 (o HER-3) y el ErbB4 (o HER-4). El primero, es una glicoproteína transmembrana de 170 Kd de peso molecular que posee un dominio extracelular, una porción transmembrana y un componente intracelular; este receptor se encuentra en la membrana celular como monómero inactivo y cuando se produce la unión del ligando con el componente extracelular se genera una dimerización con algún receptor homónimo (homodimerización), o bien una unión pareada con otro miembro de la superfamilia ErbB, o incluso con otros receptores (heterodimerización) (51). Una gran cantidad de ligandos endógenos pueden activar el EGFR, en-

tre otros el EGF, el TGF- α (*transforming growth factor α*), el HB-GF (heparin-binding growth factor), la betacelulina y la epirregulina (52).

La dimerización del EGFR produce una fosforilación cruzada del carbono-terminal del residuo de la tirosina que se encuentra en el dominio intracelular; esta fosforilación origina una cascada de señales de transducción intracelulares que incluyen las vías MAPK (Ras/mitogen-activated protein kinase) y PI3-K/Akt (phosphatidylinositol-3-kinase/Akt) (80), generando reacciones intracelulares en serie que se traducen en un incremento de la proliferación celular, en la movilidad, adhesión, invasión tisular, bloqueo de la apoptosis y resistencia a la quimioterapia (53). La expresión del EGFR es común en diversos tejidos epiteliales normales, no obstante, se encuentra elevada en numerosos tumores sólidos (54). Se ha estimado que aproximadamente 50% de los carcinomas de pulmón de células no pequeñas presentan sobreexpresión del EGFR, 40% demuestran amplificación del gen, y entre el 15% y 50%, exhiben mutaciones en los exones 18 a 21 (54,55).

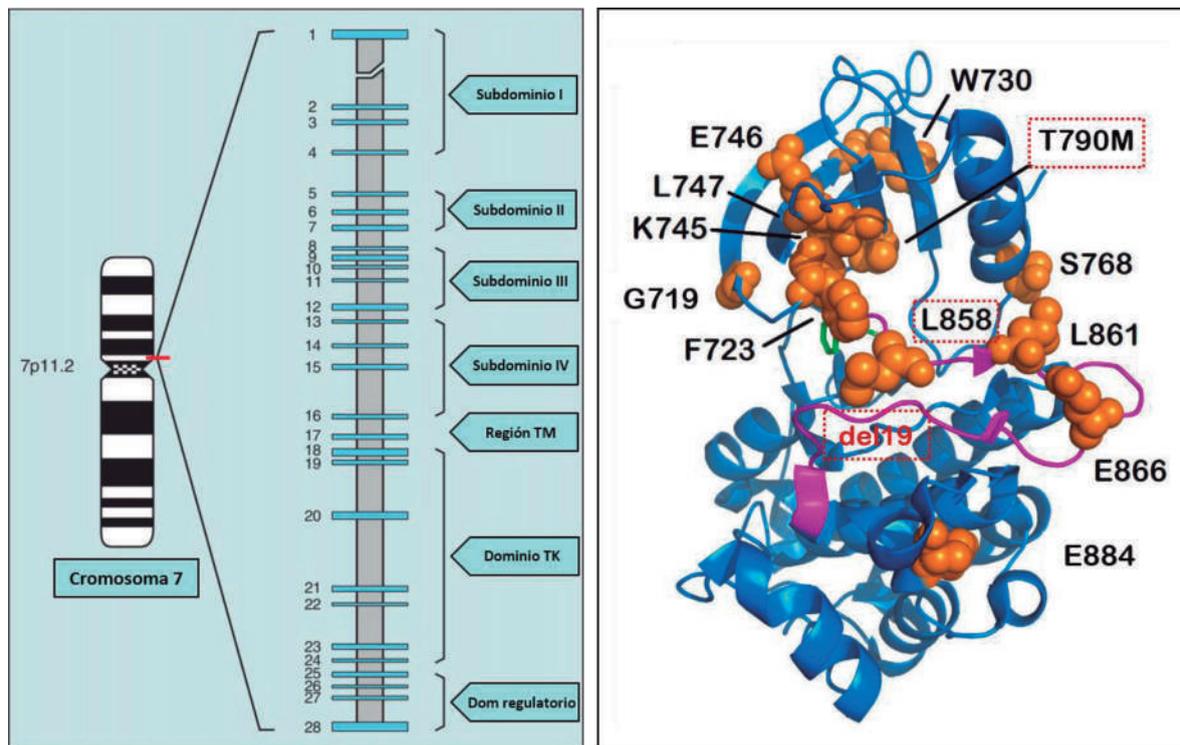


Figura 8. Gen para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB-1 o HER1 en el ser humano). El factor de crecimiento epidérmico es un miembro de la familia de receptores ErbB, una subfamilia relacionada con los receptores tirosina quinasa: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3) y Her 4 (ErbB-4). La proteína codificada por este gen es una glicoproteína transmembrana miembro de la superfamilia de proteínas quinasa que induce dimerización del receptor y la autofosforilación del residuo tirosina para conducir a la proliferación celular. Las mutaciones se enseñan en el modelo cristalográfico.

En dos estudios clínicos fase III se exploró el efecto de la adición de gefitinib a un tratamiento de quimioterapia estándar; ambos estudios recibieron el nombre INTACT (The Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment) y utilizaron una dosis de gefitinib entre 250 y 500 mg/día, o placebo más los agentes citotóxicos. Las dosis empleadas de gefitinib se eligieron atendiendo los hallazgos de Giaccone y colaboradores (56), que encontraron que las combinaciones eran seguras y eficaces, sin existir grandes interacciones farmacológicas entre los compuestos. En el estudio INTACT-1 (57) se utilizó la combinación de cisplatino (80 mg/m² día 1) y gemcitabina (1.250 mg/m² días 1 y 8 cada 21 días), mientras que

en el INTACT-2 (58), se utilizó la combinación de carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (225 mg/m² cada 21 días). La quimioterapia, en ambos casos, se administraba por seis ciclos y el placebo o el gefitinib se mantuvieron hasta el momento de la progresión de la enfermedad. Entre los dos estudios se logró reclutar 2.130 pacientes en menos de un año; a pesar de lo que cabría esperar, ambos estudios fracasaron a la hora de demostrar un aumento significativo en la SG para quienes recibieron gefitinib respecto al control con placebo. Los objetivos secundarios de los dos estudios (SLP y TRG) fueron igualmente negativos, posiblemente por la acción citostática del inhibidor de tirosin-quinasa que pudo reducir el efecto poten-

cial de la quimioterapia al administrarse de manera concomitante (59). Luego, se reportaron los resultados del estudio ISEL (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) que comparó gefitinib 250 mg/día frente a placebo en pacientes en recaída tras un régimen de quimioterapia con base en platino (60); este experimento clínico incluyó 1.692 pacientes, en él no se documentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con gefitinib y el de placebo en términos de incremento en la SG (5,6 vs. 5,1 meses; $P = 0,11$), ni siquiera, en la población de sujetos con adenocarcinoma (6,3 vs. 5,4 meses; $P = 0,07$) (60).

Al igual que con el gefitinib, se realizaron varios estudios con erlotinib junto a quimioterapia, en los que se obtuvieron resultados similares. Existen datos de dos grandes estudios clínicos en los que se comparó el erlotinib 150 mg/día frente a placebo en combinación con esquemas basados en platino (la medicación oral se continuó hasta la progresión de la enfermedad). Ambos experimentos fracasaron al no encontrar ningún beneficio para el grupo de pacientes tratados con el inhibidor tirosin-quinasa. El estudio TALENT (Tarceva Lung Cancer Investigation) reclutó 1.172 pacientes a los que se administró cisplatino y gemcitabina utilizando las mismas dosis que en el INTACT-1, con o sin erlotinib sin encontrar diferencias positivas para la SG (43 vs. 44,1 semanas para el grupo que recibió erlotinib y placebo respectivamente; HR 1,06), la SLP, TRG y para la calidad de vida (61).

El segundo estudio se denominó TRIBUTE (Tarceva Responses in Conjunction with Paclitaxel and Carboplatin), en él se aleatorizaron 1.079 pacientes de la misma forma que en el estudio previo, pero el régimen de quimioterapia empleado fue carboplatino más paclitaxel usando las dosis del estudio INTACT-2 (62). La mediana de SG para quienes recibieron erlotinib fue 10,6 meses y para el control 10,5 meses (HR 0,99, IC95% 0,86-1,16; $P = 0,95$),

no hubo diferencias estadísticamente significativas para la SLP ni para la TRG a favor del grupo de intervención, sin embargo, el análisis por subgrupos demostró que los no fumadores que recibieron el inhibidor tirosin-quinasa tuvieron una mayor SG (23 vs. 10 meses; HR 0,49) (63). Este hallazgo, y el reporte de varios casos de respuesta extraordinario con un prolongado control de la enfermedad supuso la presencia de un predictor positivo, lo que hizo que la discusión se concentrará alrededor de la expresión proteica y de la amplificación del gen.

En el año 2004, tres grupos independientes identificaron las mutaciones somáticas en el dominio tirosina-quinasa del gen EGFR en pacientes con respuesta clínica a gefitinib (64-66). Dichas mutaciones no se evidenciaron entre quienes no respondieron y, por tanto, se postuló que este hallazgo podría identificar a los pacientes susceptibles de recibir los inhibidores específicos del EGFR, reversibles y no reversibles (67). Hasta la fecha se han identificado cerca de 300 alteraciones, distribuidas entre las sustituciones de bases (51%), microdeleciones (38%), microdeleciones con microinserciones (microindels, 8%), microinserciones (2%), y modificaciones tipo tandem (1%) (<http://www.egfr.org>). Un análisis que incluyó 809 casos de pacientes con mutaciones permitió determinar que 46% presenta la deleción del exón 19 (Glu746_Ala750del), seguida por la mutación puntual del exón 21 (L858R) en 42% de los casos, y en menor proporción, por la mutación del exón 18 (G719L, 6%), y por la presentación basal de la mutación en el exón 20 (T790M) en 3%-7% de los pacientes (<http://www.somaticmutations-egfr.info/NSCLC.html>). Múltiples estudios han confirmado que las mutaciones en el gen EGFR son más frecuentes entre las mujeres de origen asiático, en quienes no se han expuesto al humo por combustión del tabaco (consumo inferior a 100 cigarrillos durante la vida), y entre los que presentan adenocarcinoma, especialmente del tipo lepidico (64).

En los Estados Unidos se ha estimado una incidencia anual de 10.000 - 20.000 casos de carcinoma de pulmón con mutaciones en el gen EGFR, lo que corresponde con el 15% de la población con esta neoplasia. En Europa la incidencia se ha calculado en 16% (68), mientras en Asia podría estar alrededor del 40% (69). Hoy sabemos que la prevalencia en América Latina es del 35%, punto intermedio entre las dos latitudes y que responde a la ancestría de agrupaciones génicas concentradas alrededor de genes aborígenes (70).

En los pacientes con mutaciones, el tratamiento con inhibidores de tirosin-quinasa proporciona una respuesta clínica e imagenológica significativa; Costa y colaboradores integraron la información de cinco estudios que incluyeron 101 pacientes asiáticos tratados con gefitinib en primera línea encontrando una TRG de 80,8%, sin evidenciar inicialmente diferencias entre los sujetos con la delección del exón 19 y la mutación L858R (80,3% vs. 81,8%) (71). La mediana de SLP osciló entre los 7,7 y 12,9 meses y la SG no se alcanzó en cuatro de los cinco reportes, y en el otro fue de 15,4 meses. La administración del inhibidor de tirosin-quinasa resultó segura pues menos de 50% de los pacientes desarrolló una toxicidad cutánea menor y diarrea, y 2% presentó enfermedad pulmonar intersticial. Un estudio homólogo valoró el papel del gefitinib y del erlotinib como intervenciones de primera línea en 121 pacientes tratados en cinco experimentos clínicos realizados en Estados Unidos y Europa (72); la TRG fue de 67%, el tiempo libre de progresión (TLP) de 11,8 meses y la SG de 23,9 meses. En contraposición, los pacientes con la delección del exón 19 tuvieron una mejor SG y TLP respecto de aquellos que presentaron la mutación L858R.

Luego, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) diseñó el registro monográfico de seguimiento SLADB (Spanish Lung Adenocarcinoma

Data Base) que incluyó 2.105 pacientes con adenocarcinoma a partir de 129 centros hospitalarios (73); la mediana del tiempo requerido para la obtención del estudio de las mutaciones del EGFR fue siete días (rango, 5 a 9) y en 350 casos (16.6%) esta prueba fue positiva. Las mutaciones fueron más frecuentes entre las mujeres (69,7%; $P < 0,001$) y en los no fumadores (66%; $P < 0,001$), y 217 sujetos recibieron erlotinib en primera ($N = 113 / 52,1\%$) y segunda línea ($N = 104 / 47,9\%$). La delección del exón 19 y la mutación L858R se detectaron en el tumor y en el suero en 62,2% y 39%, y en 37,8% y 20%, respectivamente. En el grupo de pacientes con enfermedad evaluable ($N = 197$) la TRG fue 70,6% (IC95% 63,8%-76,5%; respuesta completa 12,2% y parcial 58,4%), 19,3% alcanzó la enfermedad estable y 10,2% tuvo progresión de la enfermedad. En paralelo se presentaron los resultados del estudio iPASS (Iressa Pan Asian Study) que permitió la inclusión del gefitinib como tratamiento de primera línea para pacientes con mutaciones del EGFR (74). Este experimento clínico reclutó 1.217 pacientes con adenocarcinoma según una serie de características clínicas como el sexo y el antecedente de exposición al humo por combustión del tabaco (nunca fumadores o exfumadores que hubieran dejado el consumo hace más de 15 años y que éste fuera inferior o igual a 10 paquetes/año). Los sujetos fueron asignados en forma aleatoria a recibir gefitinib 250 mg/día o carboplatino (AUC 5 o 6/paclitaxel 200 mg/m² cada tres semanas); la TRG fue superior en el grupo de sujetos tratados con el inhibidor tirosin-quinasa (43% vs. 32,2% para la quimioterapia con base en platino), el análisis global de la SLP demostró diferencias positivas a favor del gefitinib (5,7 vs. 5,8 meses, HR 0,74, IC 95% 0,65-0,85; $P < 0,0001$), al igual que para la SG (18,6 vs. 17,3 meses, HR 0,91, IC 95% 0,76-1,10). La evaluación del subgrupo de pacientes con mutaciones del EGFR ($N = 261$) demostró una diferencia dramática a favor del gefitinib para la TRG (71,2% vs. 47,3% para la quimioterapia, OR 2,75, IC 95%

1,65-4,60; P = 0,0001), la SLP (9,5 vs. 6,3 meses, HR 0,48, IC 95% 0,36- 0,64; P < 0,0001) y la SG (no alcanzada vs. 19,5 meses, HR 0,78, IC 95% 0,50-1,20) (74) confirmando el impacto de una sola alteración genómica conductora.

Desde entonces, la introducción de los inhibidores de segunda generación (afatinib y dacomitinib), del único que representa la tercera (osimertinib), y de las combinaciones con quimioterapia y bevacizumab o ramucirumab han transformado la historia natural de la enfermedad (75). Recientemente, se informaron los resultados finales del estudio FLAURA que incluyó pacientes con cáncer de pulmón EGFR con mutaciones comunes (Ex19del/L858R) y adecuado estado funcional. Se incluyeron sujetos con enfermedad metastásica cerebral estable que no tuvieron requerimiento de esteroides por más de dos semanas. La población se dividió para recibir osimertinib (N=279) o gefitinib/erlotinib (N=277). Los sujetos se estratificaron por el tiempo de mutación y la raza, y se permitió el entrecruzamiento tras la confirmación de la progresión y la positividad para la mutación T790M. El desenlace principal fue la SLP y la SG se definió como un criterio de evaluación coprimario. La tasa de entrecruzamiento fue del 25% y tras alcanzar el 58% de la madurez de la información se documentó una reducción en el riesgo de progresión del 54%. La mediana de SG para el osimertinib y los inhibidores de primera generación fue de 38,6 meses (IC 95% 34,5-41,8) frente a 31,8 meses (IC 95% 26,6-36,0), respectivamente (HR 0,79, P=0,0462). De igual forma, las tasas de SG a 12, 24 y 36 meses fueron 89, 83 y 74% vs. 59, 54, y 44%, respectivamente. Durante el seguimiento, se produjeron 155 (56%) muertes en los brazos de osimertinib vs. 166 (60%) en el comparador. Los eventos adversos ocurrieron en el 98% de los pacientes en ambas cohortes; de estos, el 42% fueron de grado ≥ 3 con osimertinib y el 47% con los inhibidores del EGFR de primera generación. Además, la toxicidad que lle-

vó a la interrupción de la intervención se produjeron en el 15% de los pacientes tratados con osimertinib frente al 18% de los pacientes tratados con gefitinib o erlotinib (75,76).

La revolución (2010 – 2020)

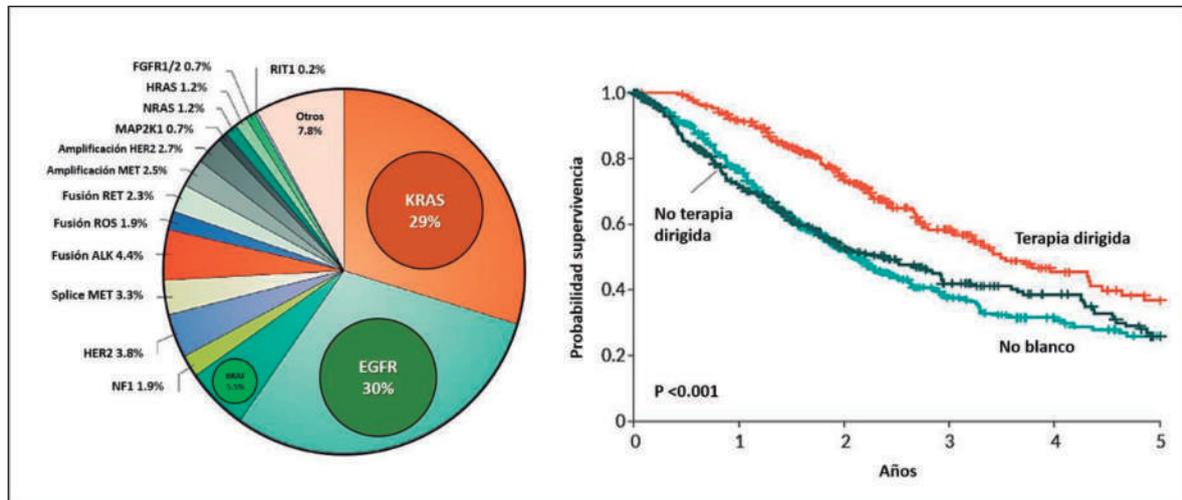
En la última década se han identificado cerca de 20 blancos moleculares potencialmente modulables en cáncer de pulmón de células no pequeñas. Después del EGFR, el primer protagonista fue ALK, y la evolución del conocimiento permitió confirmar el desempeño de los inhibidores específicos de múltiples conductores, todos con mayor impacto vs. el uso de la quimioterapia (Figura 9).

ALK en cáncer de pulmón como ejemplo de la oncología de precisión

El ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase, CD246, NBLCT3) es un gen que codifica un receptor de tirosin quinasa que pertenece a la superfamilia de los receptores de insulina, parece estar implicado en el desarrollo primitivo del sistema nervioso central y genera una proteína transmembrana de 1620 (180 kDa) aminoácidos formada por un dominio extracelular que incluye un péptido señal amino terminal y un segmento intracelular con un espacio yuxtamembranoso que acoge el lugar de unión para el sustrato 1 del receptor y un dominio carboxiterminal. El receptor se identificó por primera vez en 1994 como parte de la traslocación T (2;5) asociada a la mayoría de los linfomas anaplásicos de células grandes (4,5); su identidad se reveló gracias a la creación de una proteína quimérica vía traslocación entre cromosomas (2;5) (p23;q35) que generó un elemento de fusión NPM (Nucleofosmina)-ALK. Las características globales del receptor no se conocieron hasta 1997 cuando se determinó que la región extracelular contiene una combinación única de dominios conocidos como MAM (meprin, A5 protein and receptor

protein tyrosine phosphatase mu) y LDLa (low-density lipoprotein class A) (77). Desde entonces, se han generado múltiples referencias que resaltan la importancia de las alteraciones en este gen, asociado con el desarrollo de patologías como el cáncer de pulmón ($\approx 5\%$), el tumor miofibroblástico inflamatorio (50%), los linfomas cutáneos (2%-30%), neuroblastoma (6%-8%), cáncer de tiroides (6%), cáncer de mama (2%-4%) y carcinoma de esófago ($\approx 1\%$) (77). En paralelo, se han diseñado y evaluado inhibidores del ALK de origen natural como las estauroporinas o los inhibidores de la HSP90 (Hit Shock Protein 90), que no son específicos ni potentes; posteriormente, se incluyeron 9 subtipos diferentes de moléculas sintéticas pequeñas, incluyendo las aminopirimidinas (crizotinib), diaminopirimidinas, las piridoisoquinolinas, pirrolopirasoles, los indolocarboles, una pirrolopirimidina, una dianilino pirimidina, y dos moléculas sin estructura claramente definidas (78). Después de una década contamos con tres compuestos de segunda generación en uso (ceritinib, alectinib y brigatinib), y uno de tercera generación (lorlatinib).

Los resultados prometedores del estudio fase I de crizotinib (79) condujeron rápidamente al estudio PROFILE 1007 que comparó crizotinib con pemetrexed o docetaxel como segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico con el reordenamiento de ALK después de progresar a un tratamiento previo con base en platino (80). El desenlace primario fue la mediana para la SLP que resultó en 7,7 y 3,0 meses para el inhibidor de tirosin-quinasa y la quimioterapia (HR 0,49, $P < 0,001$), respectivamente (justo antes, el crizotinib había recibido la aprobación acelerada por la FDA el 26 de Agosto de 2011). En secuencia, el estudio PROFILE 1014 valoró la eficacia del crizotinib en comparación con la combinación de platino/pemetrexed como primera línea de intervención (81). La SLP en el grupo expuesto al inhibidor de tirosin-quinasa fue 10,9 meses en comparación con 7,0 meses para quienes recibieron quimioterapia estándar (HR 0,45, $P < 0,001$), y la TRG fue del 74 y 45% para el crizotinib y la combinación con base en platino, respectivamente. De igual for-



ma, la administración del crizotinib se asoció con una reducción significativa de los síntomas derivados de la enfermedad, más impacto en la calidad de vida. Como resultado, y después del cambio en la historia para la población EGFR positiva, el crizotinib se convirtió en el medicamento estándar para el tratamiento de primera línea entre los pacientes con rearrreglos de ALK (82). A pesar de que el PROFILE 1014 no incluyó el mantenimiento con pemetrexed, intervención que impactó positivamente el control de la enfermedad en el estudio PARAMOUNT (83), el análisis final de la SG no alcanzó la mediana para los pacientes tratados con crizotinib, y fue de 45,8 meses para quienes iniciaron con la quimioterapia (HR 0,76, P=0,0978). En concordancia, la SG a 4 años fue 56,6 y 49,1% para los pacientes tratados con crizotinib y quimioterapia, respectivamente. Después del ajuste del modelo de riesgos proporcionales el grupo de intervención demostró una reducción en el riesgo de muerte del 66% (84).

El uso rutinario del crizotinib desató el desarrollo del alectinib y brigatinib, y recientemente del lorlatinib. El alectinib es un inhibidor de segunda generación con actividad sobre ALK y RET desarrollado en Japón. El estudio fase I/II (N=24) seleccionó como dosis óptima 300 mg c/12h, intervención que demostró en 46 pacientes una TRG del 93,5%, y una tasa de SLP y SG a 3 años del 63 y 78%, respectivamente (85). La eficacia de la dosis de 600 mg c/12 h se evaluó en dos estudios fase II que incluyeron pacientes con resistencia adquirida o intrínseca al crizotinib. El primero (NP28673), reclutó 138 pacientes y mostró una TRG del 50% más una SLP de 8,9 meses (86). El segundo (NP28761), evidenció resultados similares a partir del análisis de 87 pacientes que demostraron una TRG del 48% una SLP de 8,1 meses (87). Los hallazgos prometedores permitieron la aprobación acelerada del alectinib y la transición al diseño y ejecución de los estudios J-ALEX y ALEX, el primero en población japonesa, y el segundo, glo-

bal. El J-ALEX incluyó 207 pacientes, la mediana para la SLP fue 34,1 meses y 10,2 para el crizotinib en primera línea (P <0,0001) (88). El estudio ALEX comparó alectinib con crizotinib reclutó 303 pacientes (incluidos aquellos con enfermedad asintomática del SNC) que fueron asignados de forma aleatoria a recibir alectinib 600 mg c/12 h o crizotinib 250 mg c/12 h. La SLP en el grupo de alectinib fue superior al de crizotinib (34,8 meses frente a 10,9 meses, HR 0,50; P <0,001) (89). A pesar de la disparidad de dosis del alectinib, ambos estudios ALEX mostraron una superioridad evidente del inhibidor de segunda generación sobre el crizotinib (90). Conjuntamente, el alectinib demostró una elevada tasa de respuesta cerebral (64% y 22% respuesta completa) con una mediana de control basal en el sistema nervioso central del 36% a los 12 meses (91). En secuencia, se identificó que el alectinib tenía actividad contra la mutación gatekeeper L1196M. La Figura 10 ilustra la rápida respuesta reflejo del uso del alectinib en un paciente con extenso compromiso visceral y ganglionar por un adenocarcinoma de pulmón ALK positivo.

Brigatinib, otro inhibidor de ALK de segunda generación, se diferencia de otros en su amplia gama de propiedades inhibitoras contra varias mutaciones asociadas a resistencia. El brigatinib inhibe eficazmente ALK y ROS1, y también puede revertir la resistencia a EGFR mediada por la presencia de las comutaciones C797S-T790M. Diversos estudios sobre líneas celulares han permitido demostrar que la potencia del brigatinib *in vitro* e *in vivo* es 12 veces mayor que la del crizotinib. También se demostró que el brigatinib tiene capacidad inhibitoria sobre las 17 mutaciones secundarias de ALK, incluyendo la G1202R (92). Después de superar la fase I/II, el estudio fase IIB ALTA incluyó 222 pacientes resistentes a crizotinib, entre los cuales el 74% también había recibido quimioterapia. La TRG fue 54% y la SLP fue 12,9 meses, superior a la descrita para el crizotinib y el alectinib en segunda línea (93).

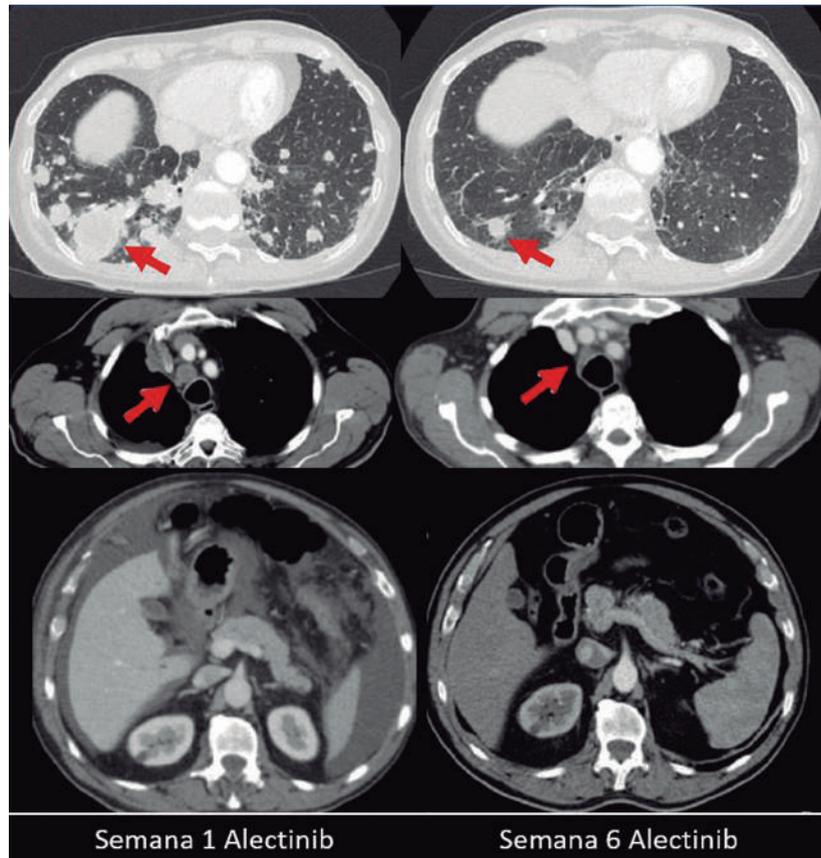


Figura 10. Paciente con adenocarcinoma de pulmón ALK positivo con extenso compromiso tumoral ganglionar mediastinal, pleuropulmonar y peritoneal que logró respuesta parcial máxima tras 6 semanas de exposición al alectinib.

Con base en los resultados del estudio ALTA-1L que incluyó 275 pacientes, se consideró la transición del brigatinib a primera línea, en particular, después de conocer el análisis interino preplaneado que encontró que los pacientes expuestos al inhibidor de segunda generación alcanzan una reducción en el riesgo de progresión del 51% respecto del crizotinib. Entre aquellos con metástasis cerebrales de novo, la reducción en el riesgo de progresión o muerte fue del 80%. Después de un año de tratamiento, el 67% de los pacientes expuestos al brigatinib permaneció libre de progresión, en comparación con el 43% de aquellos tratados con crizotinib y la mediana de SLP aún no había sido alcanzada por el brigatinib mientras fue de 9.8 meses

para el de crizotinib. La TRG para el inhibidor de segunda generación fue del 71%, en comparación con el 60% alcanzado con el crizotinib. A pesar de la diferencia negativa para los efectos adversos grado 3 (8%) y por la neumonitis en una mínima proporción de pacientes (3%), el beneficio con el brigatinib fue consistente entre las poblaciones, con especial énfasis en aquellos que debutan con alta carga de enfermedad y extensión al sistema nervioso central (94).

Lorlatinib, es un inhibidor ALK de tercera generación, fue diseñado específicamente para controlar las mutaciones que impulsan la resistencia y penetrar la barrera hematoencefálica. Este inhibidor de tirosin-

quinasa macrocíclico de ALK y ROS1 revierte incluso la mutación G1202R (95,96). Las fases iniciales de demostraron una alta eficacia del lorlatinib en pacientes ALK positivos previamente tratados y con extensión al sistema nervioso central (97); en este segmento, la TRG fue 46% y la mediana de duración de la respuesta (DoR) fue 12,4 meses. Además, el análisis de muestras pareadas de líquido cefalorraquídeo (LCR) y plasma mostró una alta penetración del fármaco a nivel cerebral donde la relación media de la concentración plasmática de lorlatinib fue 0,75 (75%), superior a la relación notificada del crizotinib (0,03). Sobre la base de la fase I y los datos de la II, se otorgó al lorlatinib una aprobación acelerada en la FDA el 2 de noviembre de 2018. En un reciente ensayo global fase II, lorlatinib demostró una alta actividad intracraneal en pacientes con diagnóstico de novo, que habían recibido crizotinib u otros inhibidores de segunda generación (CC). En el estudio se incluyeron 276 pacientes que fueron asignados a seis cohortes (EXP1-6) sobre la base de la terapia previa utilizada, siendo el criterio principal de evaluación la TRG y la respuesta órgano específica a nivel cerebral.

Entre los pacientes sin tratamiento previo (EXP1), la respuesta objetiva se logró en 27 de 30. Tres pacientes de esta cohorte tenían lesiones cerebrales basales logrando una respuesta intracraneal del 66,7%. La TRG en el subgrupo de pacientes pretratados con crizotinib fue 33% y 39% para aquellos expuestos a 2 o 3 inhibidores previos. Recientemente, Shaw y colaboradores presentaron los resultados finales del estudio CROWN que comparó al lorlatinib con el crizotinib en 296 pacientes ALK positivos (98). Los resultados demostraron que el 78 y 39% de los pacientes no presentaban progresión de la enfermedad al año con el lorlatinib y el crizotinib, respectivamente (HR 0,28, P <0,001). En adición, la TRG para la población general fue 76% con el inhibidor de tercera generación y 58% con el crizotinib, y del 82%

entre aquellos con metástasis cerebrales expuestos al lorlatinib (71% de respuesta completa). Los eventos adversos más comunes con el lorlatinib fueron hiperlipidemia, edema, aumento de peso, neuropatía periférica y efectos cognitivos.

Los hallazgos de esta secuencia de experimentos clínicos son el mejor reflejo de los notables cambios que ha sufrido el cáncer de pulmón de células no pequeñas en la última década. La selección de las intervenciones y su mejor secuencia siguen ahora un patrón basado en los perfiles de resistencia valorado por secuenciación de siguiente generación (NGS) (Tabla 4).

La confirmación en vida real viene de estudios como el IFCT-1302 CLINALK (N=209) que demostró que la exposición a los inhibidores del ALK de segunda y tercera generación impactó positivamente la SLP posterior al crizotinib (mediana 25 meses), y la SG a partir del diagnóstico de la enfermedad metastásica que alcanzó los 89,6 meses (7,4 años). Este periodo temporal sigue el comportamiento de una enfermedad crónica, diferenciando la biología de los pacientes ALK del resto de los adenocarcinomas de pulmón, incluso en presencia de metástasis cerebrales o en el caso de presentar más de 3 órganos comprometidos por metástasis al momento del diagnóstico (99). La Figura 11 demuestra el impacto en la SG madura reproducida por ese estudio.

Todo cambia, nada es (evolución del tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas)

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) representa entre el 12 y 15% de todos los casos de cáncer de pulmón, y se distingue del cáncer de pulmón de células no pequeñas por su agresividad biológica, alta tasa mitótica, y desarrollo temprano de metástasis, con especial énfasis en el sistema nervioso central (40%) (100). Durante las últimas dos

Tabla 4. Patrones de resistencia dependientes de ALK según el perfil de los diversos medicamentos de 1 a 4ª generación. Ejemplo versátil de oncología de precisión en relación a la ejecución dinámica de biopsias (líquidas o de tejido) para la toma de decisiones.

Clasificación	1ª generación	2ª generación			3ª generación	4ª generación	
Inhibidor ALK	Crizotinib	Ceritinib	Alectinib	Brigatinib	Lorlatinib	Entrectinib	Ensartinib
Blancos terapéuticos	ALK ROS1 MET	ALK ROS1 IGF1R IR	ALK GAK LTK RET	ALK EGFR ROS1	ALK ROS1	NTRK 1, 2 y 3 ALK ROS1	ALK ROS1 MET AXL
Mutaciones de resistencia sensibles	L1198F	I1171T/N L1196M S1206C/Y G1269AVS	L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M S1206C/Y G1269AVS	I1151T L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M G1202R G1269AVS	I1151T L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V L1196M G1202R S1206R E210K G1269AVS	C1156Y/T L1196M	C1156Y/T L1196M
Mutaciones de resistencia no reversibles	I1151T L1152P/R C1156Y/T I1171T/N/S F1174C/L/V V1180L L1196M G1202R S1206C/Y E210K G1269A/S	I1151T L1152P/R C1156Y/T F1174C/L/V G1202R	I1171T/N/S V1180L G1202R	E210K S1206C E120K D1203N	L1198F C1156Y	G1202R	ND

décadas, el patrón de presentación del SCLC ha seguido una tendencia constante, teniendo enfermedad limitada y extendida el 43 y 57%, respectivamente (101). En 1973, el 1,5% de todos los pacientes con enfermedad extendida por SCLC alcanzaron 2 años de supervivencia. Este número aumentó a 4,6% en 2000 y fue 4,9% en 2015, lo que implicó una variación positiva del 3,4% en 47 años (102).

Oze y colaboradores analizaron los desenlaces de 10.262 pacientes con enfermedad extendida por SCLC incluidos en 52 estudios clínicos y 110 brazos de quimioterapia, intervenciones que posicionaron

la combinación de cisplatino o carboplatino más etopósido como el estándar de tratamiento en primera línea desde 1985. La integración de los datos también encontró que las combinaciones con base en platino modificaron la supervivencia libre de progresión (SLP) sin afectar la supervivencia global (SG). A partir de 1990, la ganancia temporal estimada con la introducción de la quimioterapia clásica fue de 0,63 días/año, resultado que también se vio influenciado por el estado funcional de los pacientes y el uso de la radioterapia holocraneal profiláctica (103). La Figura 12 ilustra el mínimo impacto de la investigación en la historia de SCLC hasta 2019.

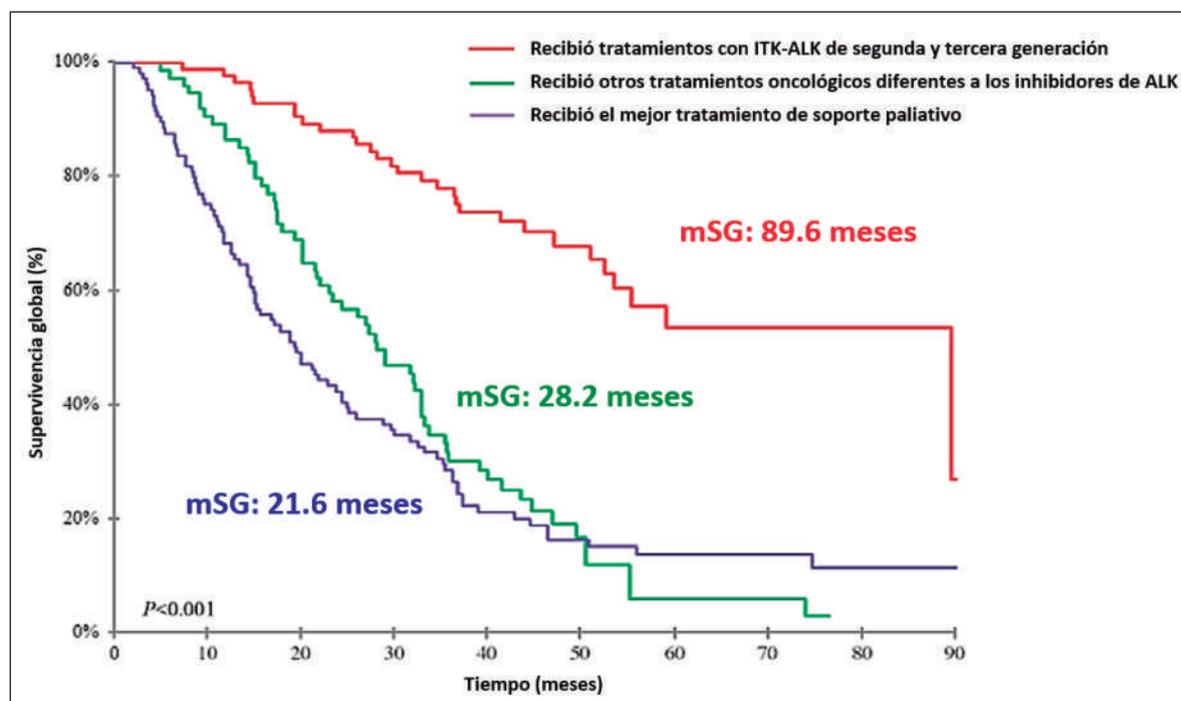


Figura 11. Supervivencia global de los pacientes ALK positivos tratados con múltiples líneas de intervención incluyendo 2 o más inhibidores de tirosin-quinasa. La SG alcanzó una mediana de 89.6 meses en el grupo expuesto a los medicamentos de segunda y tercera generación. Modificado con autorización de Duruisseaux M, Besse B, Cadranet J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.

La evaluación integrada de diversos estudios usando inmunoterapia como parte del tratamiento de primera línea para la enfermedad extendida por SCLC demostró a partir de 5 estudios fase III (IMpower-133, CASPIAN, KEYNOTE-604, CheckMate-451 y Reck 2016)) y uno fase IIB (ECOG-ACRIN 5161) que incluyeron en conjunto 3.609 pacientes, un impacto significativo en la SG, con una reducción del riesgo de muerte a 3 años del 16% (HR para la SG 0,84, IC 95% 0,78-0,90). La gran mayoría de los pacientes que participaron fueron hombres (2.382 sujetos), usualmente fumadores (95%) con una mediana de edad para el diagnóstico de la enfermedad de 64 años. El mayor beneficio sobre la SG se encontró para los inhibidores de PD-L1 (especialmente, atezolizumab $p < 0,0001$), hallazgo que también se man-

tuvo en el análisis meta-analítico de la SLP (SLP, $p < 0,00001$). Adicionalmente, la ganancia global en SG osciló alrededor de los 3 meses, sin diferencia en la tasa de respuesta global (TRG) reflejando la quimiosensibilidad del SCLC, y consecuentemente la elevada respuesta en el grupo control (104).

El impacto descrito para la inmunoterapia en el estudio IMPower-133 demostró después de una mediana de seguimiento de 13,9 meses, que la SG fue mayor en el grupo que recibió carboplatino, etopósido y atezolizumab (CE+Atezolizumab) (mediana 12,3 meses; IC 95% 10,8-15,9) vs. el control expuesto a placebo (mediana 10,3 meses; IC 95% 9,3-11,3). El análisis estratificado para la mortalidad demostró una reducción del riesgo del 30% (IC 95% 0,54-0,91;

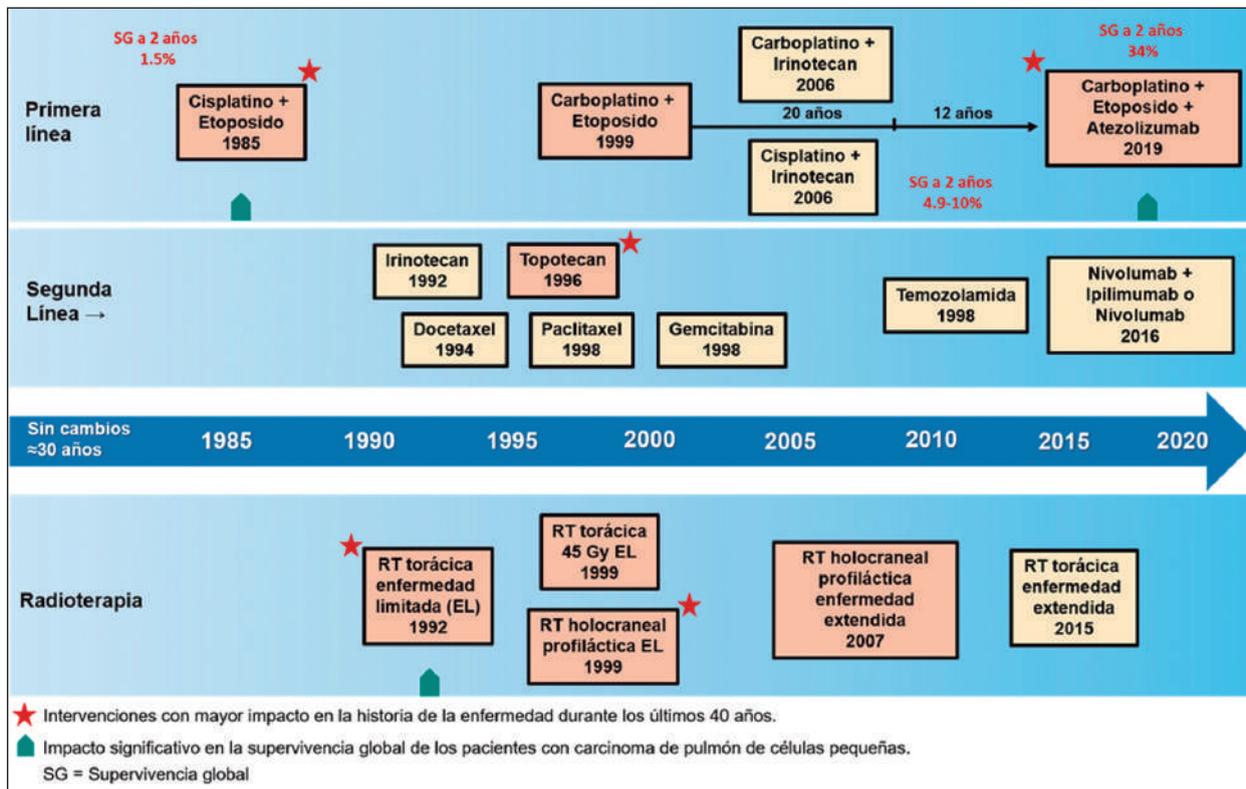


Figura 12. Cronología de los avances terapéuticos para el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por su sigla en inglés). Esta línea de tiempo ilustra la escasez de nuevas opciones de tratamiento para los pacientes con SCLC durante las últimas tres décadas. Los recuadros sombreados en rojo representan las terapias estándar de atención que han sido aprobadas por la FDA y la EMA; los cuadros sombreados en amarillo representan terapias que han sido recomendadas por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, Estados Unidos), pero que no cuentan con suficiente evidencia para considerarlas como estándar. Desde 1985 y hasta 2019, el régimen de quimioterapia con cisplatino y etopósido se mantuvo como el tratamiento sistémico de primera línea estándar para el manejo de los pacientes con SCLC y enfermedad extendida. Los regímenes posteriores, en los que el carboplatino o el irinotecan sustituyen al cisplatino o al etopósido, respectivamente, tienen una eficacia comparable, pero diferentes perfiles de toxicidad y han sido probados especialmente en población asiática. En 2019, y después de 35 años sin impactos notables en el curso de la enfermedad, se aprobó un nuevo modelo terapéutico que incluyó la combinación de carboplatino, etoposido y atezolizumab. Este nuevo régimen de tratamiento modificó notablemente la perspectiva de supervivencia a largo plazo. Las terapias de segunda línea que se recomiendan en las guías de la NCCN incluyen los inhibidores de la topoisomerasa, taxanos, agentes alquilantes y, desde 2016, la inmunoterapia. Sin embargo, la única intervención que agregó un beneficio real en este escenario ha sido la inmunoterapia. Para el SCLC que se presenta con enfermedad limitada (EL), se recomienda el uso temprano de la radioterapia en conjunto con quimioterapia, clásicamente a una dosis de 45 Gy administrada en 30 fracciones de 1,5 Gy dos veces al día (durante el curso de 3 semanas). De igual forma, y a pesar de la controversia, sigue en uso la irradiación craneal profiláctica (PCI). Recientemente, también se demostró que la radioterapia torácica proporciona algún beneficio en pacientes con enfermedad extendida que han respondido satisfactoriamente al tratamiento sistémico (Figura modificada con autorización de Gill J, Cetnar JP, Prasad V. A Timeline of Immune Checkpoint Inhibitor Approvals in Small Cell Lung Cancer. Trends Cancer. 2020 Sep;6(9):736-738. doi: 10.1016/j.trecan.2020.05.014. Epub 2020 Jun 29. y Sabari JK, Lok BH, Laird JH, et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Sep;14(9):549-561. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.71. Epub 2017 May 23.).

P=0,007) siendo la tasa de supervivencia global a un año del 51,7% en el grupo de atezolizumab y del 38,2% en el grupo de placebo (105). La información actualizada en 2019 demostró que la adición del atezolizumab al régimen clásico de quimioterapia con base en platino aumentó la supervivencia a 18 meses hasta 34%, 1,6 veces más que el control. Este hallazgo permitió identificar que cerca de la tercera parte de los pacientes expuestos al atezolizumab serían largos supervivientes (106).

Para el cierre de información del 24 de Enero de 2019 y con una mediana de seguimiento de 22,9 meses en la población analizada con intención de tratamiento (373 pacientes) se encontró un número mayor de largos supervivientes en el grupo de CE+Atezolizumab (n=61, 33,5%; IC 95% 26,7-40,9) vs. el de CE+Placebo (n=39, 20,4%; IC 95% 14,9-26,8). Cabe anotar que en el grupo expuesto al atezolizumab el IC para esta distribución fue el doble que para el placebo. Algunas de las características que se asociaron con una mejor supervivencia fueron la edad, el sexo, el estado funcional basal (ECOG), los niveles de LDH y la ausencia de enfermedad cerebral (107). Estos datos fueron confirmados por el análisis para la población de pacientes que iniciaron el mantenimiento con atezolizumab y placebo, ya que los pacientes expuestos al anti-PD-L1 tuvieron una mediana de SG de 15,7 meses vs. 11,3 meses del placebo, diferencia a favor de una ganancia en SG de 4,4 meses.

En concordancia con los resultados del estudio IM-Power-133 se encuentran los hallazgos de Durvalumab, en particular porque confirman el papel de la inmunoterapia como estándar de tratamiento en conjunto con la combinación CE en SCLC. En el estudio NCT01693562 (estudio fase I/II) los pacientes con enfermedad extendida recibieron Durvalumab 10 mg/kg cada 2 semanas después de una mediana de 2 líneas de tratamiento previo. La mayoría de los efectos adversos fueron 1 o 2 y la ORR fue del 9,5%.

Tras la demostración de seguridad, el Durvalumab demostró eficacia en el entorno de primera línea. El estudio CASPIAN fue un experimento clínico fase III, aleatorizado y abierto que demostró una ventaja en la SG para la combinación de Durvalumab más CE en comparación con la quimioterapia estándar (108). El estudio tenía tres brazos de tratamiento, los dos mencionados previamente, y la combinación de Durvalumab más Tremelimumab, un inhibidor de CTLA-4. En 2019, se informaron los datos de la SG para el brazo CE+Durvalumab en comparación con el régimen CE (108). El CASPIAN demostró una mejora significativa en la SG con una mediana de 13 meses en comparación con 10,3 meses para la quimioterapia sola, lo que representó una reducción del riesgo de muerte del 27% de muerte de 0,73 (HR 0,73, IC 95% 0,50-0,91; P=0,0047) (109). La razón de riesgo para la PFS fue de 0,78 (IC 95% 0,65-0,94), y la mediana para el grupo de tratamiento fue 5,1 meses frente a 5,4 meses del control. Esta información es análoga a la descrita extensamente para el IMpower-133.

Referencias

1. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep.* 2017 30;7(1):14300.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020;383(7):640-649.
3. Nwagbara UI, Ginindza TG, Hlongwana KW. Lung cancer awareness and palliative care interventions implemented in low-and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1466.
4. Adler I. *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi.* London: Longmans, 1912:22.
5. Ochsner A. My first recognition of the relationship of smoking and lung cancer. *Prev Med* 1973;2:611-14.
6. Wilks S, Bettany GT. *A biographical history of Guy's Hospital.* London: Ward, Lock, Bowden. 1892.
7. Timmermann C. *A History of Lung Cancer The Recalcitrant Disease.* Palgrave Macmillan, London. 2015
8. Müller FH. *Tabakmissbrauch und Lungencarcinom.* Zeitschrift für Krebsforschung 1939;49:57-85.

9. Schairer E, Schöniger E. Lungenkrebs und Tabakverbrauch. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1943;54:261–9.
10. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950;143(4):329-36.
11. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *BMJ* 1954;1:1451–5.
12. Hammond EC, Horn D. The relationship between human smoking habits and death rates: a follow-up study of 187,766 men. *JAMA* 1954;155:1316–28.
13. Brosch A. Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Histogenese der malignen Geschwülste. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1900;162:32–84.
14. Roffo AH. Durch Tabak beim Kaninchen entwickeltes Carcinom. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1931;33:321.
15. Proctor RN. *The Nazi War on Cancer*. Princeton: Princeton University Press, 1999.
16. Wynder E, Graham EA, Croninger AB. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res* 1953;13:855–66.
17. Beyond Any Doubt. *Time* 1953:60–3.
18. Lewton LC. Substances present in tobacco smoke which are irritating to the nose and their removal by a new process. 1932.
19. Hilding AC. On cigarette smoking, bronchial carcinoma and ciliary action. *New Engl J Med* 1956;254:1155–60.
20. Auerbach O, Forman JB, Gere JB, Kassouny DY, Muehsam GE, Petrick HJ et al. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung. *New Engl J Med* 1957;256:97–104.
21. Roffo AH. Krebs erzeugendes Benzpyren gewonnen aus Tabaktee. *Zeitschrift für Krebsforschung* 1939;49:588–97.
22. Fishel JB. Study of Cigarette Smoke [internet]. [Legacy.library.ucsf.edu.1947](http://legacy.library.ucsf.edu/1947) [consultado 14 noviembre 2020]. Disponible en: <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/esa20e00>
23. Proctor RN. *Golden Holocaust: Origins of the Cigarette Catastrophe and the Case for Abolition*. Berkeley: University of California Press, 2011.
24. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat Rev Cancer* 2001;1:82–6.
25. Proctor RN. The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control.* 2012 Mar;21(2):87-91..
26. Bates, Michael, ed. *Bronchial Carcinoma: An Integrated Approach to Diagnosis and Management*. Berlin: Springer, 1984.
27. Bleeher NM. Lung cancer--still a long road ahead. *Br J Cancer.* 1990 Apr;61(4):493–494.
28. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest.* 1986;89(4 Suppl):225S-233S. .
29. Carlei G, Carlei F, Cantone A, et al. Cisplatin-Cyclophosphamide-Mitomycin combination chemotherapy with supportive care vs. supportive care alone for treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:794–800.
30. Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK et al. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer—report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 1988;6:633–641.
31. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Blum RH, Green MD, Mason B et al. Combination chemotherapy vs. single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1602–1613.
32. Crawford J, O'Rourke M, Schiller JH, Spiridonidis CH, Yanovich S, Ozer H et al. Randomized trial of vinorelbine compared with fluorouracil plus leucovorin in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:2774–2784.
33. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin vs. cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:122–130.
34. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemeier U et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 16:2459–2465.
35. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs. vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2001 Jul 1; 19(13):3210-8.
36. Schiller JH, Harrington D, Belani CP. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):92-8.
37. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3025-34.
38. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al. Randomized phase III trial of

- docetaxel vs. vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2354-62.
39. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel vs. best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-103.
 40. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed vs. docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9):1589-97.
 41. Shepherd FA, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
 42. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22(11):2184-91.
 43. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(24):2542-50.
 44. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol.* 2010;21(9):1804-1809.
 45. 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(21):3543-51.
 46. Monica V, Scagliotti GV, Ceppi P, Righi L, Cambieri A, Saviozzi S et al. Differential thymidylate synthase expression in different variants of large-cell carcinoma of the lung. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7547-7552.
 47. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening the new-born animal. *J Biol Chem* 1962; 237: 1555-62.
 48. Cohen S, Carpenter G, King L. Epidermal growth factor receptor protein kinase interactions. Copurification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980; 255: 4834-42.
 49. De Larco JE, Todaro GJ. Epithelioid and fibroblastic rat kidney cell clones: epidermal growth factor (EGF) receptors and the effect of mouse sarcoma virus transformation. *J Cell Physiol* 1978; 94: 335-42.
 50. Ushiro H, Cohen S. Identification of phosphotyrosine as a product of epidermal growth factor-activated protein-kinase in A-431 cell membranes. *J Biol Chem* 1980; 255: 8363-5.
 51. Burgess AW, Cho HS, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TP, Leahy DJ et al. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/Erb receptors. *Mol Cell.* 2003; 12: 541-52.
 52. Grunwald V, Hidalgo M. Developing inhibitors of the epidermal growth factor receptor for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:851-67.
 53. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001;2:127-37.
 54. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and verb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984;307:521-7.
 55. Riely GJ, Politi KA, Miller VA, Pao W. Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:7232-41.
 56. Giaccone G, González-Larriba JL, van Oosterom AT, Alfonso R, Smit EF, Martens M et al. Combination therapy with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gemcitabine and cisplatin in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol.* 2004;15:831-8.
 57. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):777-84.
 58. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol.* 2004;22:785-94.
 59. Giaccone G. The role of gefitinib in lung cancer treatment. *Clin Cancer Res.* 2004;10(12 Pt 2):4233s-4237s.
 60. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues 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.
 61. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, Brennscheidt U et al. Results of a phase III trial or erlotinib (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1545-52.
 62. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A et al. TRIBUTE-A phase III trial of erlotinib HCl (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(25): 5892-9.
 63. Miller V, Herbst RS, Hermann R. Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) pa-

- tients (pts) treated with erlotinib HCl (OSI-774) and chemotherapy: sub-group analysis of TRIBUTE. *J Clin Oncol.* 2004;22(14 suppl):7061.
64. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-1500.
 65. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto R, Brannigan BW et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2129-39.
 66. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from 'never smokers' and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(36):13306-11.
 67. Jänne PA. Challenges of detecting EGFR T790M in gefitinib/erlotinib-resistant tumours. *Lung Cancer.* 2008;60:3-9.
 68. Sirera R, Catot S, González-Larriba JL, Masutti T, Moran T, Camps C et al. Customizing erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer patients harboring EGFR mutations. *ESMO* 2008.
 69. Mok T, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu D, Saijo N, et al. Phase III, randomised, open-label, first-line study of gefitinib vs. carboplatin / paclitaxel in clinically selected patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (IPASS). *ESMO*, 2008.
 70. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):838-843.
 71. Costa DB, Kobayashi S, Tenen DG, Huberman MS. Pooled analysis of the prospective trials of gefitinib monotherapy for EGFR-mutant non-small cell lung cancers. *Lung Cancer* 2007; 58: 95-103.
 72. Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, et al. First-line gefitinib vs. first-line chemotherapy by carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel (TXL) in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts) with EGFR mutations: A phase III study (002) by North East Japan Gefitinib Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:8016.
 73. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(10):958-67.
 74. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
 75. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(6):565-576.
 76. Bo Cheng, Shan Xiong, Caichen Li, et al. An annual review of the remarkable advances in lung cancer clinical research in 2019. *J Thorac Dis.* 2020;12(3): 1056–1069.
 77. Barreca A, Lasorsa E, Riera L, Machiorlatti R, Piva R, Ponzoni M et al. Anaplastic lymphoma kinase in human cancer. *J Molec Endocrinol.* 2011;47(1):R11-23.
 78. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1773-80.
 79. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(12):1450-4 Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 ;363(18):1693-703.
 80. Saw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib vs. chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368(25):2385-94.
 81. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib vs. chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
 82. Chuang JC, Neal JW. Crizotinib as first line therapy for advanced ALK-positive non-small cell lung cancers. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(5):639-41.
 83. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed vs. placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2895-902.
 84. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Vs. Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2251-2258.
 85. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):590-8.
 86. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: A phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661–668.
 87. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-242.
 88. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib vs. crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017 ;390(10089):29-39.

89. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, ALEX Trial Investigators. Alectinib vs. Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-838.
90. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol*. 2019;14(7):1233-1243.
91. Mok TSK, Shaw AT, Camidge RD, et al. The updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib (alc) vs. crizotinib (crz) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Ann Oncol*. 2019;30(Supplement_5):v607.
92. Zhang S, Anjum R, Squillace R, et al. The Potent ALK Inhibitor Brigatinib (AP26113) Overcomes Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Clin Cancer Res*. 2016;22(22):5527-5538.
93. Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, et al. Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1683-1696.
94. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs. Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-2039.
95. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654-1667.
96. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1590-1599.
97. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029
98. Duruisseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*. 2017;8(13):21903-21917.
99. Saltos A, Shafique M, Chiappori A. Update on the Biology, Management, and Treatment of Small Cell Lung Cancer (SCLC). *Front Oncol*. 2020;10:1074.
100. Albain KS, Crowley JJ, Le Blanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1563-1574.
101. Govindan R, Page N, Morgensztern D, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24(28):4539-44.
102. Oze I, Hotta K, Kiura K, et al. Twenty-seven years of phase III trials for patients with extensive disease small-cell lung cancer: disappointing results. *PLoS One*. 2009;13(4):e7835.
103. Landre T, Chouahnia K, Guetz GD, et al. Immune Checkpoint Inhibitor plus Chemotherapy vs. Chemotherapy alone as first line for Extensive-Stage-Small-Cell-Lung-Cancer: a meta-analysis. *ESMO 2020* (Poster 1799)
104. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al; IMpower133 Study Group. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-2229.
105. Reck M, Liu SV, Mansfield AS, et al. IMpower133: Updated overall survival (OS) analysis of first-line (1L) atezolizumab (atezo) + carboplatin + etoposide in extensive-stage SCLC (ES-SCLC). *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl 5):v710-v711.
106. Liu SV, Horn L, Mok T, et al. IMpower133: Characterisation of long-term survivors treated first-line with chemotherapy ± atezolizumab in extensive-stage small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl_4):S974-S987.
107. Huang C, Gan GN, Zhang J. IMpower, CASPIAN, and more: exploring the optimal first-line immunotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2020 Jun 5;13(1):69.
108. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide vs. platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939.

Recibido: Diciembre 01, 2020

Aceptado: Diciembre 15, 2020

Correspondencia:

Oscar Arrieta

oscararrietaincan@gmail.com