

TRATAMIENTOS DISRUPTIVOS DEL CÁNCER EN EL SIGLO XXI

Una visión personal

Mauricio Lema Medina* MD

*Clínica de Oncología Astorga, Clínica SOMA, Medellín.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

RESUMEN

LA CIRUGÍA, RADIOTERAPIA, quimioterapia citotóxica, incluyendo la poliquimioterapia, fueron modalidades de tratamiento desarrolladas hasta alcanzar su madurez durante el siglo 20. Los avances más importantes en la oncología clínica en el siglo 21, particularmente en la enfermedad metastásica, se basan en la manipulación eficaz de los descubrimientos en biología tumoral con el desarrollo de drogas innovadoras que se aprovechan de las oportunidades que brinda la comprensión de estos mecanismos. En esta narración se realzan, con ejemplos, los tres pilares principales del avance en la terapia sistémica del siglo 21. Son ellos: 1. La terapia blanco-dirigida, 2. La inmunoterapia con la manipulación de los retenes de control inmunológico, y 3. La nueva terapia celular basada en la manipulación genética de linfocitos T con las células CAR-T.

Palabras clave: droga de pequeña molécula, inhibidor de tirosina quinasa, neoplasias, oncología clínica, biología tumoral, inhibidores de retenes inmunológicos.

ABSTRACT

Surgery, radiation therapy, cytotoxic chemotherapy, including multi-agent chemotherapy, were treatment modalities developed to maturity during the 20th century. The most important advances in clinical oncology in the 21st century, particularly in metastatic disease, are based on the understanding and on the effective manipulation of discoveries in tumor biology. In this article we consider three main advances in systemic therapy in the 21st century: 1. Target-therapy, 2. Immune checkpoint inhibitors and 3. Cellular therapy with CAR-T-cells.

Keywords: Small molecule drug; Tyrosine kinase inhibitor; Kinase inhibitor, Neoplasms, Clinical oncology, Tumor biology, Immune checkpoint inhibitors.

INTRODUCCIÓN

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) estimó que en el año 2020 hubo 19.3 millones de casos nuevos de cáncer, con 9.96 millones de fallecidos (1). El cáncer explica 1 de cada 8 muertes en el mundo, y se estima que para el año 2030 este número alcance los 13 millones.

En los Estados Unidos la mortalidad por cáncer ha ido en disminución continua desde 1975 (2). Los factores que contribuyen a esta mejoría incluyen: detección precoz y tratamiento efectivo. La cirugía, radioterapia, quimioterapia citotóxica, terapia endocrina en el cáncer de mama y la poliquimioterapia en los cánceres hemato-linfoides. El apogeo de estas tecnologías ocurre durante el siglo 20, alcanzando una meseta. El último agente citotóxico realmente disruptivo, el paclitaxel, dominó la investigación y el desarrollo de la oncología en la década de 1990. Taxanos como el paclitaxel ofrecen mejoría moderada para un amplio número de tumores epiteliales, especialmente en el cáncer de ovario (3).

La evolución de los tratamientos contra el cáncer en el siglo 21 pivotea la investigación básica, transportada a la clínica. El objetivo de este artículo es resaltar las tecnologías innovadoras, a juicio del autor, que han cambiado el tratamiento oncológico en el siglo 21.

TERAPIA BLANCO-DIRIGIDA

En la terapia blanco-dirigida (TT, por sus siglas en inglés) se identifica una diana molecular específica, y el medicamento busca obliterar su acción en forma, también específica.

HERCEPTIN

La proliferación celular del cáncer se explica, en parte, por la presencia de oncogenes. Los oncogenes se originan en genes normales denominados proto-oncogenes. Los proto-oncogenes se convierten en oncogenes por activación no regulada, resultante de la expresión aberrante o mutación activadora. Muchos oncogenes causan proliferación celular, una de las características del cáncer (4).

El descubrimiento de oncogenes en el siglo 20 marcó un hito en la comprensión del proceso oncológico. En 1911, Peyton Rous, un patólogo norteamericano, desarrolló cáncer en gallinas sanas

luego de inyectarles extracto acelular a una con sarcoma. La investigación subsecuente permitió la identificación del primer oncogén, *src*, una tirosina kinasa intracelular que fosforila muchas proteínas que causan el fenotipo oncológico. Rous recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1966, por sus descubrimientos (5). Muchos de los oncogenes descubiertos como *ras* y *myc* codifican para proteínas intracelulares, y su mecanismo de acción no se presta a manipulación farmacológica (6).

En 1981, Lakshmi Charan Padhy descubre el oncogén causante del neuroblastoma murino. Pahy trabaja con Robert Weinberg en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT) (7). Weinberg lo llamó *neu*, y se olvidó de él. *Neu* resultó importante porque codifica para una proteína de transmembrana con un dominio extracelular, potencialmente expuesta a medicamentos. Poco después, en la compañía biotecnológica Genentech se caracterizó el mismo gen. Se estableció la similitud con el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER, por sus siglas en inglés). Se le confiere el nombre de *Her-2*. El descubrimiento del *Her-2/neu* significa poco si no se liga a una enfermedad. Dennis Slamon, oncólogo de UCLA, se informa de la molécula por Axel Ullrich, científico de Genentech y propone a Ullrich una alianza. El trabajo consistió en utilizar sonda de DNA del oncogén en el banco de tumores que Slamon tenía en Los Ángeles. Así se estableció que el *Her-2/neu* es sobre-expresado en algunas pacientes con cáncer de mama. Además, la sobre-expresión de *Her-2/neu* se asocia a un patrón de crecimiento tumoral más agresivo (8,9). Ullrich logró que Genentech desarrollara un anticuerpo monoclonal murino contra el *Her-2/neu*, y Slamon logró curar ratones en 1988. Para poder ser utilizado en humanos, se necesitaba “humanizar” el anticuerpo. Genentech, de nuevo, con Paul Carter, su “humanizador”, logra sintetizar en 1990 el anticuerpo humanizado al que llamaron Herceptin (combinando las palabras *Her-2*, interceptor e inhibidor, denominación común internacional [dci]: trastuzumab, Genentech/ROCHE) (10). Slamon empieza a realizar pequeños ensayos clínicos. Y en 1998 presenta los resultados del estudio clínico aleatorizado de pacientes con cáncer de mama metastásico Her2+, tratadas con quimioterapia convencional con o sin Herceptin. La tasa de respuesta fue superior en el grupo de Herceptin (11). Con un

seguimiento maduro, el estudio fue publicado en 2001 (12). Se evidenció un incremento con la droga en la mediana de supervivencia de 20 meses a 25 meses, una diferencia no observada previamente. Herceptin, se ha trasladado a todas las fases de tratamiento en cáncer de mama Her2+, incluso en la enfermedad no metastásica, antes o después de cirugía curativa (13-16).

Perjeta (dci: pertuzumab, ROCHE), otro anticuerpo monoclonal anti Her-2, fue evaluado en el estudio CLEOPATRA. La supervivencia global mediana pasó de 40 meses a 56 meses, con el bloqueo Her2 dual con Herceptin más Perjeta (más taxano) (17). Otro avance significativo en la historia del cáncer de mama metastásico. El bloqueo dual con Herceptin y Perjeta también ha demostrado beneficio en cáncer de mama Her2+ no metastásico, antes (18) y después de la cirugía (19).

Con ingeniería molecular se logró construir un trastuzumab ligado a un citotóxico por una molécula “unidora”, llamada Kadcylla (dci: trastuzumab emtansina). El conjugado anticuerpo-droga es internalizado por las células Her2+. Al interior de la célula, se libera la molécula citotóxica, causando la muerte celular. Estudios con Kadcylla mejoran desenlaces en la enfermedad metastásica refractaria a trastuzumab (20), así como en los pacientes de alto riesgo después de cirugía (21). Otros medicamentos como trastuzumab deruxtecán, tucatinib, neratinib, son activos en pacientes Her2+ (22-25).

GLEEVEC

La historia de la leucemia mieloide crónica (LMC) está llena de hitos históricos que incluyen al famoso patólogo alemán Rudolf Virchow y a Arthur Conan-Doyle, el médico autor de Sherlock Holmes, quien publicó su experiencia con arsénico. La curación de LMC sólo se obtiene con trasplante alogeneico de médula ósea. Opción disponible para los pocos con donantes apropiados. En la LMC se identificó una translocación asociada a la enfermedad: el cromosoma Philadelphia (26). Posteriormente, en Holanda, se identificó el gen involucrado en la fisiopatología de la LMC, *ABL* (27). La proteína de fusión BCR-ABL surge de t (9;22) que causa activación constitutiva de tirosina kinasa (TK) de ABL. La fosforilación continua de sus sustratos es necesaria -y suficiente- para desarrollar la fase crónica

de LMC (28).

En la estructura tridimensional de las TKs siempre hay al menos un bolsillo donde entra el ATP, el sustrato. Las bacterias marinas producen un inhibidor inespecífico de TK, la staurosporina. Su existencia inspiró a Alex Matter y Nick Lydon, investigadores de la compañía suiza Ciba-Geigy, quienes comenzaron la búsqueda sistemática de potenciales inhibidores de TK en miles de moléculas.

Brian Druker, un hemato-oncólogo de Dana Farber, en Boston, interesado en LMC, fue quien estableció la conexión entre el banco de inhibidores de TK y BCR-ABL. Druker y Lydon trataron de formar una alianza entre la compañía farmacéutica y el centro oncológico. Los abogados lo impidieron (6). En 1993, el doctor Druker se fue a Portland, y conformó su laboratorio de investigación en la Universidad de Salud y Ciencia de Oregon (OHSU). Se restablece el contacto con Lydon, quien le informa de la expansión de productos con buenos prospectos. Le señala uno en especial, el CGP57148. Se obtiene muerte de las células de LMC en cultivo al exponerlas al medicamento. Iguales resultados se obtienen en ratones inoculados, así como en líneas celulares humanas (29). Druker tuvo que luchar para convencer a Novartis (la compañía resultante de la fusión de Ciba-Geigy y Sandoz) para desarrollar la molécula. Finalmente, en 1998, se inició el estudio fase I, con resultados espectaculares (30), con respuesta en 53 de 54 pacientes. En los pacientes con crisis blásticas, o leucemia linfóide aguda BCR-ABL positivos, se encontró también una respuesta del 70%, nunca antes observada (31). Gleevec (dci: imatinib, Novartis), nombre que se le dio al compuesto CGP57148, recibe aprobación regulatoria. La expectativa de vida de pacientes con LMC después del año 2000 ha mejorado, con supervivencias de décadas, en vez de años. En virtud de la espectacular eficacia de los inhibidores de tirosina kinasa (TKI) en LMC, esta pasó de ser una enfermedad relativamente exótica, a una de las más comunes en la práctica del hematólogo (32). El Gleevec es un TKI “sucio”, es decir, inhibe muchas otras TKs. Entre ellas, la c-Kit y la PDGFa, que son importantes en la patogénesis del tumor estromal gastrointestinal (GIST), y algunas neoplasias hematológicas distintas a LMC. El Gleevec es una droga de elección para estas condiciones (33).

IRESSA

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es una proteína transmembrana que tiene un dominio extracelular que funciona como ligando de varios factores de crecimiento circulantes, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico (EGF), propiamente dicho. Además, tiene un dominio de transmembrana, y un dominio citosólico, con actividad TK que tiene la propiedad de desencadenar cascadas de transducción de señales (STP, por sus siglas en inglés) que causan proliferación celular. El EGFR fue el primer miembro identificado de la superfamilia HER y por ello se le llama HER-1. A esta familia pertenecen HER-2, HER-3 y HER-4.

La historia del EGFR se originó en la Universidad de Washington, en San Luis, con Stanley Cohen, un zoólogo y bioquímico de Nueva York. Cohen, fue discípulo de la doctora Rita Levi-Montalcini, descubridora del factor de crecimiento neural (NGF). Con ella Cohen aprendió embriología experimental. Cohen observó cómo la inyección de extracto de glándula submaxilar a un embrión murino acelera en una semana la apertura palpebral. Y lo hacía con proliferación epitelial. Una vez esclarecido que el responsable de este fenómeno no era NGF, se le bautizó como factor de crecimiento epidérmico (EGF). Cohen continúa la investigación sobre EGF en su laboratorio en la Universidad de Vanderbilt, en Tennessee, desde 1959. Poco a poco el doctor Cohen fue conquistando todo el eje EGF-EGFR, culminando con la secuenciación del EGFR. Por su trabajo en factores de crecimiento, Cohen y Levi-Montalcini compartieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1986 (34).

La relevancia para la oncología del EGFR tomó un poco más de tiempo que la de HER-2. A diferencia de HER-2, la industria farmacéutica diseñó drogas anti-EGFR antes de tener una comprensión de su relevancia. Rápidamente se observó que el EGFR estaba sobre-expresado en varios tumores (35). La primera droga anti-EGFR fue el ZD1839, posteriormente llamado Iressa (dci: gefitinib, Aztra Zeneca), un TKI oral. Iressa fue estudiada en varios tumores, incluyendo cáncer de mama y cáncer de pulmón, entre otros. La droga fue un fracaso en los ensayos clínicos en el cáncer de mama y resultados mixtos en el cáncer de pulmón (36). En 2004, en Harvard, se encontró correlación entre la presencia

de mutaciones de *EGFR* y la respuesta antitumoral (37). Estos resultados fueron corroborados por otro grupo (38). Se establece que la eficacia de Iressa se circunscribe a pacientes con mutaciones de *EGFR*, comunes en el cáncer de pulmón.

Establecer si hay mutación de *EGFR* es esencial para la toma de decisiones en los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC, por sus siglas en inglés) no escamocelular metastásico. Además de Iressa, se han desarrollado otros agentes anti EGFR como Tarceva (dci: erlotinib, ROCHE), Giotrif (dci: afatinib, Boehringer Ingelheim), Vizimpro (dci: dacomitinib, Pfizer) y Tagrisso (dci: osimertinib, Aztra Zeneca) con actividad en NSCLC metastásico con *EGFR* mutado (38-45). El estudio ADAURA evaluó la eficacia de Tagrisso adyuvante. El estudio fue positivo, con un incremento dramático en la supervivencia libre de enfermedad (46,47).

ZALKORI

En 2007 se descubre otra proteína de fusión con actividad TK constitutiva. La descubre el doctor Hiroyuki Mano en la Universidad de Tokio (48). Se trata de la fusión de *EML4-ALK*, ambas en el cromosoma 2p. La fusión *EML4-ALK* también ocurre en una minoría de pacientes con NSCLC. La velocidad del desarrollo de la TT fue extraordinaria, con resultados clínicos con Zalkori (dci: crizotinib, Pfizer), TKI anti-ALK, reportados en 2011 (49). La TT en pacientes con mutación de ALK es estándar de tratamiento. Al igual que en otras mutaciones accionables, se han desarrollado otros agentes anti-ALK de nueva generación, con mejor potencia como el alectinib, ceritinib, entre otros (50).

LUMAKRAS

Las proteínas Ras activan redes de señalización involucradas en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia. Son codificadas por los genes *HRAS*, *KRAS* y *NRAS*, con secuencias y funciones similares (51). Las proteínas Ras tienen una conformación activa que se adopta cuando se liga a un GTP (guanosina tri-fosfato). En condiciones normales, la actividad GTPasa del Ras hidroliza el GTP a GDP (guanosina di-fosfato), inactivando el Ras. Las proteínas Ras activas interactúan con más de 2 proteínas de 10 familias efectoras, causando proliferación. De éstas, las proteínas RAF son las más

intensamente estudiadas. Aproximadamente el 19% de los cánceres tienen mutaciones del RAS, y 75% de éstas son en el gen *KRAS*. (52). Las mutaciones activantes de los codones 12, 13 y 61 son las más frecuentes, y se caracterizan por la estabilización del aducto Ras-GTP activo.

En el cáncer de pulmón, la mutación de *KRAS* se observa en aproximadamente 25% de los pacientes con cáncer de células no pequeñas. Aproximadamente la mitad de éstas son *KRAS G12C* que preserva actividad GTPasa residual significativa, lo que permite su inhibición farmacológica (53). Lumakras (dci: sotorasib, AMGEN) es el primer inhibidor de *KRAS* aprobado por la FDA. En el estudio CodeBreak-100, que incluyó pacientes con cáncer de pulmón metastásico, con mutación *KRAS G12C*, se observó una tasa de respuesta de 37.1%, con una mediana de duración de la respuesta de 11.1 meses (54).

IBRANCE, KISQALI Y VERZENIO

El descubrimiento de los inhibidores de las kinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (*cdk4/6*) emerge en 2013, con los resultados de la combinación de Ibrance (dci: palbociclib, Pfizer) con letrozol (un agente antiestrogénico). En forma simultánea, Novartis y Eli Lilly desarrollan sus inhibidores de *cdk4/6*, Kisqali (dci: ribociclib) y Verzenio (dci: abemaciclib). La inhibición de *cdk4/6* interfiere con la progresión del ciclo celular en las células causando apoptosis, mediada por la proteína retinoblastoma, en cánceres de mama con receptores hormonales positivos, especialmente en combinación con terapia endocrina (TE) (55). Los estudios clínicos con Ibrance (56,57), Kisqali (58-60) y Verzenio (61,62) mejoran métricas de supervivencia y se considera que la combinación de TE con la adición de inhibidor de *cdk4/6* es considerada una terapia estándar en el cáncer de mama luminal metastásico (63).

AFFINITOR

La mTOR es una proteína que hace parte de STPs involucradas en el crecimiento y proliferación celular. La más prominente de éstas es la vía de la PI3kinasa. Affinitor (dci: everolimus, Novartis) demostró en 2010 actividad en el cáncer renal metastásico (64), en el cáncer de mama luminal avanzado junto con TE (65), y en la enfermedad

avanzada de diversos subtipos de tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados (66-69).

TERAPIA ENDOCRINA (TE)

Se puede decir que el precursor de la era de TT fue iniciada por el doctor Charles B. Huggins, un cirujano canadiense quien demostró, alrededor de 1940, que la supresión de andrógenos, o la administración de estrógenos, podían detener la progresión del cáncer de próstata. Ello le mereció el Premio Nobel de 1966 (70). Incidentalmente, compartió el premio con Peyton Rous, el descubridor del primer oncogén.

El blanco de esa TT son los receptores andrógenos, importantes para el crecimiento tumoral del cáncer de próstata. Posteriormente, se estableció que los receptores de estrógeno eran un blanco potencial para cáncer de mama.

TE EN CÁNCER DE PRÓSTATA

El siglo 21 ha visto la expansión del paradigma de la TE u hormonoterapia, como también se llama. En el siglo 21, es el cáncer de próstata el que más se ha transformado, por el advenimiento de nuevas estrategias de TE con inhibición cada vez más selectiva y potente, del receptor de andrógeno que complementa la castración. En 2011 se publica el estudio COU-AA-301 con Zytiga (dci: abiraterona, Janssen) un bloqueador de la biosíntesis de andrógeno (70). En el cáncer de próstata metastásico, previamente tratado con docetaxel, se demostró un incremento en la supervivencia mediana con Zytiga (más prednisona), de 10.9 meses a 14.8 meses. Estudios adicionales con abiraterona han expandido su uso (71-74).

En 2012, el estudio AFFIRM con el antiandrógeno Xtandi (dci: enzalutamida, Astellas) también incrementó la supervivencia mediana de 13.6 meses a 18.4 meses en los pacientes con cáncer de próstata previamente tratados con docetaxel (75). Se expande también su uso basado en otros estudios adicionales (76-79).

Otros antiandrógenos como Erleada (dci: apalutamida, Janssen) (80,81) o Nubeqa (dci: darolutamida, Bayer) (82,83) demuestran eficacia en varios escenarios de cáncer de próstata avanzado. La terapia antiandrogénica moderna es uno de los pilares de

tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

TERAPIA ENDOCRINA EN CÁNCER DE MAMA

En 2002 se publican los primeros resultados con Faslodex (dci: fulvestrant, Aztra-Zeneca), un inactivador del receptor de estrógeno, opción para el cáncer de mama avanzado luminal (84,85). Después de muchos años, en 2010, se logró establecer la dosis correcta de Faslodex con el estudio CONFIRM (86). La combinación de Faslodex con un inhibidor de aromatasa, mejoró la supervivencia (87,88).

TERAPIA ENDOCRINA EN TUMORES NEUROENDOCRINOS

La terapia sistémica inicial de TNE bien diferenciados incluye la administración de análogos de somatostatina de larga acción, como Sandostatina (dci: octreotido, Novartis) (89,90) y Somatulina (dci: lanreótido, Sanofi) (91).

OTRAS TERAPIAS TT

Otros TT que son pilares de tratamiento oncológico, incluyen: inhibidores de serina/treonina kinasa anti-BRAF y anti-MEK en melanomas con mutación de *BRAF* (92-96). TKIs para mutaciones de *ROS1* (97), *c-MET* (98), *FGFR* (99), *IDH1/2* (100), *RET* (101,102).

En mutación *PIK3Ca* en el cáncer de mama luminal se ha documentado beneficio con Piqray (dci: alpelisib, Novartis) (103).

Son de resaltar las mutaciones de *NTRK* que ocurren en una amplia gama de tumores. Aunque poco frecuentes, tienen una respuesta exquisita a TKIs anti-NTRK (104-105). Agentes anti-NTRK están aprobados en otros países en los pacientes con mutaciones *NTR,K*, independiente del tumor primario donde se originó (indicación tumor-agnóstica).

En las neoplasias hematológicas también existen ejemplos de terapias dirigidas, incluyendo los agentes anti CD20 como MabThera (dci: rituximab, ROCHE), ya en uso desde 1997 (106). Otros ejemplos incluyen: Imbruvica (dci: ibrutinib, Janssen) y similares que inhiben la BTK (tirosina kinasa de Bruton); Zydelig (dci: idelalisib, Gilead), un inhibidor de la PI3k delta, y Venclexta (dci: venetoclax, Abbvie), un inhibidor del bcl-2, entre otros (107).

Uno de los retos de la oncología actual es establecer la presencia de anomalías genómicas susceptibles a TT. La secuenciación de genes específicos, técnicas de FISH, e inmunohistoquímica, pueden analizar unos pocos genes en la neoplasia. Sin embargo, cada vez son más los genes con mutaciones accionables, y el agotamiento del tejido se convierte en un problema. Las nuevas técnicas de secuenciación paralela masiva de cientos de genes con la tecnología de secuenciación de nueva generación (NGS), permiten la identificación simultánea de dianas accionables en muchos genes (108), incluso en sangre, con la llamada biopsia líquida. Los costos asociados a estas tecnologías han disminuido y se vislumbra un mejor acceso para el futuro.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) publicó sus recomendaciones para la genotipificación rutinaria en oncología. Dado al alto número de genes potencialmente tratables con TT, se recomienda NGS en NSCLC no escamoso metastásico (109).

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

La formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos previos, o angiogénesis, es una característica del cáncer que permite el crecimiento del tumor en su sitio primario, y las metástasis. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y sus receptores (VEGFR) en las células endoteliales, son los principales componentes de esta vía. La importancia de la angiogénesis fue identificada por Judah Folkman, un médico científico del Boston Children Hospital. Folkman postuló desde 1971 la importancia de la angiogénesis en el cáncer (110). Pocos le creyeron, pero él continuó investigando, dedicándole la vida a su hipótesis. Logró vivir para ver los primeros resultados de la combinación de Avastin (dci: bevacizumab, ROCHE), un anticuerpo monoclonal contra el VEGF, en cáncer de colon (111) y cáncer de pulmón (112). El Avastin demostró un incremento modesto en la supervivencia de varios tumores metastásicos (113).

El impacto más dramático de la terapia antiangiogénica se observaría en el cáncer de células renales metastásico, con Sutent (dci: sunitinib, Pfizer), TKI oral. Sutent esencialmente duplicó la supervivencia libre de progresión (114). La terapia antiangiogénica

con TKIs orales es también fundamental para el manejo de GIST refractario a Gleevec (115), TNE gastro-enteropancreáticos de bajo grado (116), cáncer de tiroides metastásico (117) y cáncer hepatocelular metastásico (118).

En el cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica metastásico está indicada la combinación de paclitaxel con Cyramza (dci: ramucirumab, Eli Lilly), un anticuerpo monoclonal contra el receptor 2 de factor de crecimiento vascular endotelial (119).

Pese a que la evolución de la terapia antiangiogénica coincide con la de la terapia TT, algunos consideran que la terapia antiangiogénica no corresponde a TT, pues su blanco no está en la célula tumoral, sino en las células endoteliales alrededor del tumor. Es una distinción sutil.

GENES SUPRESORES DE TUMORES (ANTIONCOGENES).

LYNPARZA

Otro grupo de genes relacionados con el desarrollo del cáncer incluyen los supresores de tumores. Los cánceres asociados a estos genes se originan por AUSENCIA en su actividad. Poco se puede hacer para restituir la actividad de muchos de estos genes supresores de tumores.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* codifican proteínas involucradas en la reparación de rupturas de ADN de doble cadena por la vía de la recombinación homóloga. Portadores mutaciones germinales patogénicas de *BRCA1* o *BRCA2* tienen un riesgo altísimo de desarrollar cáncer de mama y ovario; y un incremento sustancial en el riesgo del cáncer de próstata y de páncreas.

La reparación de rupturas de doble cadena de ADN en ausencia de BRCA debe realizarse por vías alternas. Estas vías todas requieren de la participación de la enzima polimerasa poli ADP-ribosa 1 (PARP1). La reparación de ADN dependiente de PARP1 permite la supervivencia celular, pero se acumulan mutaciones que favorecen el desarrollo de cáncer.

Una forma de inducir muerte celular en las células tumorales deficientes en BRCA es la inhibición de

las vías de reparación dependientes de la PARP1. La inhibición de PARP1 en ausencia de BRCA funcional, acorrala las células tumorales, forzándolas a apoptosis. Este fenómeno de co-ocurrencia de dos eventos genéticos que causan muerte celular se le denomina “letalidad sintética” (120).

El primer inhibidor de la PARP1 aprobado fue Lynparza (dci: olaparib), de Aztra Zeneca (121). Los estudios preclínicos fueron publicados por investigadores británicos y suecos (122). El estudio fase I fue publicado en 2009 (123). En él, se estableció que Lynparza era seguro y eficaz en los pacientes con mutación *BRCA1* o *BRCA2*.

Aztra Zeneca ha desarrollado un robusto programa con estudios fase III en pacientes, con mutaciones de línea germinal de *BRCA1* o *BRCA2*, con cáncer avanzado de ovario, mama, páncreas y próstata (124-128). El beneficio del inhibidor de PARP1 se ha logrado establecer en pacientes con cáncer de ovario sin mutaciones en línea germinal de *BRCA1/2* con olaparib y niraparib (129,130). Existe evidencia de combinación de veliparib (Abbot), otro inhibidor de PARP1, con quimioterapia en cáncer de ovario (131).

El estudio OlympiA demostró que la administración de olaparib adyuvante por un año, mejora la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama con mutación de línea germinal *BRCA1/2* (132).

INMUNO-ONCOLOGÍA

YERVOY

La nueva inmunoterapia oncológica es probablemente la más importante innovación en la oncología de la segunda década del siglo 21. La descripción a continuación es inspirada en el libro de Canavan, que cuenta la saga como un cuento de detectives (133).

Una parte de la historia comienza con James (Jim) Allison, un bioquímico tejano, trabajando en M.D. Anderson en Houston sobre el receptor de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés), identificado en 1983. El trabajo consistía en establecer su estructura. Después de trabajar por 10 años, Allison identifica una molécula que es importante para la

activación de TCR. Esta proteína, también ubicada en la membrana del linfocito T, es la encargada de “cebarlos” para activarlos. A esta molécula co-estimuladora se le denominó CD28. Allison logró establecer que CD28 tenía por ligandos a las proteínas B7-1 y B7-2, ubicadas en las células presentadoras de antígeno. Se estableció que el “cebamiento” de linfocitos T requiere de la activación simultánea de dos sinapsis: por un lado, la del TCR con el antígeno presentado por la célula presentadora de antígeno; Y, también, la sinapsis entre CD28 y B7-1/B7-2 (también conocidas como CD80/86).

Durante el proceso de clonación de CD28, se encontró una proteína llamada CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein number 4). Llamó la atención que CD28 y CTLA-4 tenía los mismos ligandos (B7-1/B7-2). Se propuso, erróneamente, que CTLA-4 era otra molécula co-estimuladora. Allison consideró que la existencia de cáncer es una demostración de un sistema inmune insuficiente, pues el sistema debería identificarlo, y destruirlo. Allison consideró la posibilidad de que CTLA-4 hiciera lo contrario, que en vez de co-estimular se encargara de inhibir. Convertirse en un “retén” (checkpoint) inmunológico. Para ello, desarrolló ratones knock-out para CTLA-4. Estos ratones NO tenían ninguna actividad CTLA-4, y morían a las 3 semanas, con infiltración linfocitaria generalizada. Posteriormente, el mismo Allison, desarrolló un anticuerpo contra CTLA-4 que estimulaba la respuesta inmune celular en modelos preclínicos. No contento con los resultados obtenidos en ratones, Allison empezó a analizar la posibilidad de que el anticuerpo anti-CTLA-4 pudiera restablecer el sistema inmune en pacientes con cáncer, y que el sistema inmune se encargara de destruirlo. Para eso, se requería de estudios clínicos. Pasó casi dos años tratando de convencer a las diferentes compañías farmacéuticas para que realizaran los estudios. Ninguna le hizo caso, hasta que Medarex, una pequeña compañía de bio-tecnología, manifestó interés. Medarex tenía un ratón que era capaz de producir inmunoglobulinas humanas. En el estudio fase I hubo 3 respuestas.

Entra el doctor Jedd Wolchok, médico investigador interesado en inmunología, que trabajaba en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). Coinciden Wolchok y Allison, en 2004, cuando éste

último trabaja por un corto período de tiempo en el MSKCC. Ambos unen fuerzas y se obtiene el apoyo de Axel Hoos de Bristol Myers Squibb (BMS), que había adquirido Medarex.

Los estudios iniciales fase III de Yervoy (dci: ipilimumab, BMS) se realizaron en pacientes con melanoma metastásico (134,135). El melanoma era un candidato ideal para la investigación de inmuno-oncología, pues era – junto con el cáncer renal – el único tumor que obtuvo respuestas notables con altas dosis de interleucina-2, una inmunoterapia inespecífica que se usó en las décadas de 1980 y 1990.

Los estudios fueron positivos, obteniendo un control a largo plazo en aproximadamente 20% de pacientes con melanoma metastásico. Un resultado inaudito, pues el melanoma metastásico tiene una supervivencia extraordinariamente corta. En 2011 la FDA aprobó el ipilimumab en el melanoma metastásico o irresecable.

OPDIVO

Esta parte de la historia se originó en Kyoto, Japón, con la investigación del doctor Tasuko Honjo, un médico inmunólogo e investigador, con interés en la diversidad de anticuerpos en humanos, y la contribución a la misma por la actividad de la enzima AICDA. Honjo y su equipo buscaban la proteína encargada de desencadenar la muerte celular de los linfocitos T que se atacaban a sí mismos. En su laboratorio se desarrolló una librería de DNA de linfocitos, y se encontró en 1992 una secuencia que tenía algo de homología a factores de muerte celular. La denominaron “programmed cell death-1” o PD-1 (136). Al igual que Jim Allison, Honjo procedió a realizar un ratón knock-out para PD-1 (137). Pero, a diferencia de la letalidad el CTLA-4, los ratones PD-1 knock-out eran viables. Viables, sí, pero enfermos, pues desarrollaban enfermedades autoinmunes (138). Con ello se estableció que el PD-1 hace parte también de un retén inmunológico. Su función es también inhibir la respuesta inmune. Honjo publica sus hallazgos en 2002 (139). Se desarrolló un anticuerpo anti-PD-1, llamado MDX-1106. En el estudio fase I se obtuvieron 3 respuestas, una de ellas en un paciente con melanoma (140). Con estos resultados, se expandió la cohorte fase I a 207 pacientes, demostrando evidencia de

actividad clínica en melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer renal (141). Otro estudio fase I en pacientes con melanoma confirmó la actividad de Opdivo (dci: nivolumab, BMS), como se le llamó (142). Los resultados clínicos en melanoma fueron determinantes para la obtención de aprobación regulatoria por la FDA en 2014 (143).

Por su contribución en el descubrimiento de la terapia contra el cáncer por la inhibición de la regulación negativa de la inmunidad, tanto Jim Allison como Tasuko Honjo, compartieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2018 (144,145).

A diferencia del Yervoy, la actividad de Opdivo como agente único se demostró en gran número de condiciones. BMS desarrolló un agresivo programa de investigación, con cientos de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que han cubierto gran parte del espectro oncológico, demostrando actividad en diferentes cánceres: cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico después de quimioterapia (146,147), en el cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico o recurrente, en el cáncer escamocelular de cabeza y cuello metastásico o recurrente (148), en el cáncer del esófago y de la unión gastroesofágica metastásico (149), en el carcinoma hepatocelular avanzado (150), en el cáncer renal metastásico en segunda línea (151), en el melanoma etapa III y IV resecado (152) y en el linfoma de Hodgkin recurrente o refractario (153); y las indicaciones se siguen refinando.

No sería justo dejar de mencionar en este documento la plataforma de investigación clínica más extraordinaria de la historia de la oncología. Se trata de la desarrollada por Merck-Sharp & Dohme (MSD), con Keytruda (dci: pembrolizumab, MSD), su anti-PD1. Keytruda es un acerbo competidor de Opdivo, y en la pugna entre estos dos gigantes, se han beneficiado todos, especialmente, los pacientes. Al igual que el Opdivo, Keytruda también tiene excelente actividad en el melanoma avanzado (154) y resecado (155), en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (156), el cáncer urotelial (157), y en el cáncer de colon de alta inestabilidad microsate-lital (158). También demuestra actividad en otros tumores con inestabilidad microsate-lital, dando pie a una indicación tumor-agnóstica en este escenario

(159), al igual que en los pacientes con alta carga mutacional tumoral en una amplia gama de tumores (160).

Además de Opdivo y Keytruda, se han desarrollado estudios con agentes anti-PD-L1, con resultados notables en el mantenimiento con Imfinzi (dci: durvalumab, Aztra Zeneca) después de quimiorradio-terapia definitiva en el cáncer de pulmón de célula no pequeña (161), Bavencio (dci: avelumab, Merck) en el cáncer de células de Merkel (162), entre otros.

Un aspecto a resaltar de la inmunoterapia en oncología, es que una proporción de pacientes obtiene control a largo plazo de su enfermedad, incluso después de suspender el tratamiento. Se considera que una fracción de esos pacientes podrían estar curados.

COMBINACIÓN DE ANTI-PD(L)1 Y QUIMIOTERAPIA

La estrategia de combinar agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1 y quimioterapia citotóxica ha sido transformadora en cánceres avanzados. El impacto que ha tenido el KEYNOTE-189 con Keytruda más quimioterapia en NSCLC no escamoso metastásico, no tiene paralelo en la oncología torácica (163,164). Dos estudios demuestran una actividad clínica importante cuando se combina quimioterapia con anti-PD-L1 Tecentriq (dci: atezolizumab, ROCHE) o Imfinzi en el cáncer de pulmón de células pequeñas (165,166). También en cáncer de mama triple-negativo se ha demostrado beneficio con la combinación de quimioterapia más Tecentriq (167).

COMBINACIÓN DE INMUNOTERAPIA

El paso siguiente es la combinación anti-PD-1 con anti-CTLA-4. Los estudios se han realizado con la combinación de Yervoy más Opdivo. Se ha observado gran eficacia en el melanoma con metástasis cerebrales (168,169), en el cáncer de pulmón metastásico (170), y en el cáncer renal metastásico de riesgo intermedio/alto (171).

COMBINACIÓN DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS MÁS ANTI-PD-(L)1

La combinación de agentes antiangiogénicos y agentes anti-PD-1 o anti-PD-L1 (Tecentriq más Avastin) ha demostrado ser muy eficaz en el cáncer hepatocelular (172) y en el cáncer de células renales, utilizando varias combinaciones de agentes

inmunológicos y TKI (173,174).

INMUNOTERAPIA EN ENFERMEDAD NO METASTÁSICA

La inmunoterapia adyuvante ha demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad en el melanoma con nivolumab (152) y pembrolizumab (155). Varios estudios han demostrado la superioridad de la incorporación de inmunoterapia adyuvante, incluyendo: nivolumab en el cáncer de esófago (175), atezolizumab adyuvante en el cáncer de pulmón (176), nivolumab adyuvante en el cáncer urotelial músculo-invasor (177), pembrolizumab adyuvante en el cáncer renal de células claras (178), atezolizumab más quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo (179) o pembrolizumab más quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama triple negativo (180).

La gran mayoría de estos estudios han sido publicados en el *New England Journal of Medicine*, u otras revistas del mayor impacto en la literatura oncológica. Toda esta evidencia ha sido la justificación para la aprobación regulatoria de las estrategias de inmuno-oncología en gran parte del mundo.

Como se puede apreciar, se puede considerar con justicia que la inmunoterapia es una estrategia disruptiva en oncología, que ni se vislumbraba a principios del siglo. Tanto así que, en su *Emperador de Todos los Males*, publicado en 2011, Mukherjee ni siquiera la menciona (6).

TERAPIA CELULAR

TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T

Una tecnología innovadora que ha demostrado ya resultados impresionantes se basa en la manipulación de células T para dirigir su actividad a células tumorales específicas, en lo que se llama terapia con células T con receptor de antígeno quimérico, o células CAR-T (CTC) (181). La terapia con CTC es eficaz en las neoplasias linfoides B, CD19+ (un antígeno de membrana de linfocitos B) refractarias a otros tratamientos. Antes de la terapia con CTC, el pronóstico de estos pacientes era sombrío con una supervivencia mediana de unos pocos meses, y virtualmente ningún superviviente a largo plazo.

Para entender la terapia con CTC se debe aclarar

que prácticamente todos los cánceres de linfocitos B expresan CD 19 en la membrana celular, incluyendo los linfomas B, así como las leucemias linfoides crónicas y como algunas leucemias linfoides agudas.

La CAR (chimeric antigen receptor) es una proteína quimérica construida con ingeniería genética compuesta por varios dominios: el primero es la parte de una inmunoglobulina que liga el antígeno, en este caso del CD19. A esta se le adiciona CD8 que sirve como bisagra, que permite la movilidad necesaria al fragmento de inmunoglobulina. A los anteriores, se les agregan otras moléculas que preservan la viabilidad y actividad de linfocito T que portará el receptor quimérico. Dependiendo de la plataforma, se le adicionan moléculas co-estimuladoras como CD28, CD137 (4-1BB) y CD3 zeta. Otros grupos utilizan otras proteínas de señalización y activación de los linfocitos. Finalmente, hay que insertar esta quimera a los linfocitos T de los pacientes.

Al paciente se le realiza una leucaféresis para obtener una cantidad suficiente de linfocitos T, que son transportados al laboratorio que va a producir la edición genética. En el laboratorio se realiza un proceso de expansión y cebamiento de células T por la acción de anticuerpos anti CD3 y anti CD28 adheridos a perlas metálicas. Luego se adicionan vectores lentivirales con el gen CAR del receptor quimérico de antígeno que tiene varios dominios: los intracelulares que estimulan la activación, la proliferación y la supervivencia del linfocito T quimérico; y los extracelulares, diseñados para interactuar con el CD19 de las células tumorales. El gen CAR se incorpora al ADN de los linfocitos T expandidos. Se retiran las perlas y el vector biológico. Los linfocitos T del paciente expresan la proteína CAR en la membrana celular con la habilidad de encontrar y destruir linfocitos B CD19 positivos, normales y tumorales. Se transporta de regreso y se infunde. Y se espera que los CTC destruyan el cáncer de células B CD19+.

Dos plataformas de terapia de CTC están aprobadas por la FDA de los Estados Unidos: Yescarta (dci: axicabtagene ciloleucel, Gilead), y Kimriah (dci: tisa-genlecleucel, Novartis).

En el estudio ZUMA-1, se le administró Yescarta a

TABLA 1.

Ejemplos de terapia disruptoras con estudios fase III que demuestran beneficio de su uso en enfermedad no metastásica.

Indicación	Agente(s)
Terapia blanco dirigida	
Cáncer de mama Her2+ (junto con quimioterapia)	Trastuzumab (T)
Cáncer de mama Her2+ (junto con quimioterapia)	T más pertuzumab
Cáncer de mama Her2+ sin respuesta patológica completa luego de terapia neoadyuvante	T emtansina
Cáncer de mama con mutación germinal <i>BRCA1/2</i> después de quimioterapia adyuvante	Olaparib
Cáncer de pulmón de células no pequeñas <i>EGFR</i> mutado reseado	Osimertinib
GIST reseado	Imatinib
Melanoma etapa III reseado con mutación <i>BRAF</i>	Dabrafenib más trametinib
Inmunoterapia	
Melanoma etapa III o IV reseado (alto riesgo)	Nivolumab Pembrolizumab
Cáncer esofágico o de la unión gastroesofágica reseado	Nivolumab
Cáncer de pulmón de células no pequeñas etapa II y III reseado, después de quimioterapia adyuvante	Atezolizumab
Cáncer de pulmón etapa III sin progresión luego de quimiorradioterapia definitiva	Durvalumab
Carcinoma urotelial músculo invasor reseado	Nivolumab
Carcinoma de células claras de riñón reseado	Pembrolizumab
Cáncer de mama triple negativo, neoadyuvante (junto con quimioterapia)	Pembrolizumab Atezolizumab

TABLA 2.

Ejemplos de terapia disruptoras con evidencia sólida de eficacia en diversos tumores con anormalidades biológicas susceptibles a manipulación farmacológica. TKI: inhibidor de tirosina kinasa. PARP1: Poli Adenosil RNA polimerasa 1.

Indicación	Agente(s)
Inestabilidad microsatelital	Pembrolizumab Nivolumab
Alta carga mutacional tumoral	Pembrolizumab Nivolumab
Mutaciones de <i>NTRK</i>	Entrectinib Larotrectinib
Mutación de <i>c-Kit/ABL1/PDGFR</i>	Imatinib (y otros TKI)
Mutaciones de <i>BRCA1/2*</i>	Olaparib (u otro inhibidor de PARP1)

101 pacientes con linfoma difuso de células B refractario, y se obtuvo una supervivencia a 18 meses de 52% (182).

En el estudio fase II JULIET se incluyeron pacientes con linfoma difuso de células grandes B refractarios a al menos dos líneas de tratamiento, con recaída post trasplante autólogo si indicado; y se incluyeron linfomas transformados, doble hit y triple hit (183). En total se realizó la infusión a 111 pacientes. La tasa de respuesta fue de 52%. La supervivencia libre de progresión al año ocurrió en el 83% de los pacientes con alguna respuesta a los 3 meses. Los autores concluyen que los CAR T-cells obtienen una alta tasa de respuestas y respuestas duraderas en pacientes con linfoma difuso B refractario o en recaída. Otro estudio en 75 pacientes con leucemia linfocítica aguda B refractaria, encontró una supervivencia global y supervivencia libre de eventos que al año fue del 76% y 50%, respectivamente (184).

El costo de CTC se convierte en una barrera de acceso para los pacientes. Un curso de Kymriah tiene un costo de US\$ 475.000, en tanto que un curso con Yescarta tiene un costo de US\$ 373.000 (185). Pero, como en otras tecnologías, el costo de estos tratamientos va a disminuir con el tiempo.

Se está trabajando en la expansión de la tecnología CTC con la construcción de CTC alogeneicas, “on the shelf”, con modificaciones que eviten la

fatal enfermedad Injerto Contra Huésped (186). También se están desarrollando estrategias de CTC para otros tumores (187).

DISRUPCIÓN EN ONCOLOGÍA

La disrupción en el tratamiento oncológico se basa en la integración de ciencia básica, tecnología, y estudios clínicos. Se reconoce un patrón de adopción de los medicamentos innovadores en la enfermedad avanzada, seguida por la incorporación en la enfermedad no metastásica de muchos de ellos (Tabla 1).

De igual forma, se empiezan a vislumbrar tratamientos tumoro-agnósticos, basados en la anormalidad biológica, más allá de la histología (Tabla 2).

Se evidencia la participación de la industria farmacéutica en muchos de los procesos de investigación y desarrollo. La ciencia básica es realizada por investigadores que han aportado avances dramáticos, muchos de ellos ganadores de premios Nobel. Los avances en tecnología pivotan sobre la adopción,

expansión e industrialización de estos avances, por parte de la industria farmacéutica. La tecnología permite aplicar los avances de la ciencia al paciente en el consultorio. Finalmente, la eficacia y seguridad de cualquier tratamiento innovador tiene que ser evaluada en ensayos

clínicos que permitan apreciar el beneficio potencial para los pacientes. Vivimos una era maravillosa de evolución exponencial en el conocimiento biológico y la aplicación terapéutica en cáncer. Ninguna disciplina en medicina ha cambiado tanto, y tan rápido, en la historia

de la profesión. Las terapias blanco-dirigidas, las terapias antiangiogénicas, la incorporación de la inmunoterapia, y el advenimiento potencial de terapia celular “a la carta”, merecen ser considerados, en conjunto, como una gran conquista para la humanidad. ■

REFERENCIAS

- [Internet] <https://iarc.who.int/> (accesada 14/04/2021).
- Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, Thomas CC, Islami F, Weir HK, Lewis DR, Sherman RL, Wu M, Benard VB, Richardson LC, Jemal A, Cronin K, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020 May 15;126(10):2225-2249. doi: 10.1002/cncr.32802. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32162336; PMCID: PMC7299151.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996 Jan 4;334(1):1-6. doi: 10.1056/NEJM199601043340101. PMID: 7494563.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
- [Internet] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1966/rous/biographical/> (accesada 14/04/2021).
- Mukherjee, Siddhartha. *The Emperor of All Maladies*. Scribner, 2011
- Padhy LC, Shih C, Cowing D, Finkelstein R, Weinberg RA. Identification of a phosphoprotein specifically induced by the transforming DNA of rat neuroblastomas. *Cell*. 1982 Apr;28(4):865-71. doi: 10.1016/0092-8674(82)90065-4. PMID: 7094016.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):177-82. doi: 10.1126/science.3798106. PMID: 3798106.
- Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*. 1989 May 12;244(4905):707-12. doi: 10.1126/science.2470152. PMID: 2470152.
- Carter P, Presta L, Gorman CM, Ridgway JB, Henner D, Wong WL, Rowland AM, Kotts C, Carver ME, Shepard HM. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 May 15;89(10):4285-9. doi: 10.1073/pnas.89.10.4285. PMID: 1350088; PMCID: PMC49066.
- Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Addition of Herceptin® (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anticancer activity: A randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 98a, 1998 (abstr 377)
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92. doi: 10.1056/NEJM200103153441101. PMID: 11248153.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84. doi: 10.1056/NEJMoa052122. PMID: 16236738.
- Piccari-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72. doi: 10.1056/NEJMoa052306. PMID: 16236737.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, Pinter T, Valero V, Liu MC, Sauter G, von Minckwitz G, Visco F, Bee V, Buyse M, Bendahmane B, Tabah-Fisch I, Lindsay MA, Riva A, Crown J; Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273-83. doi: 10.1056/NEJMoa0910383. PMID: 21991949; PMCID: PMC3268553.

16. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, Albain KS, Rugo HS, Ellis M, Shapira I, Wolff AC, Carey LA, Overmoyer BA, Partridge AH, Guo H, Hudis CA, Krop IE, Burstein HJ, Winer EP. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):134-41. doi: 10.1056/NEJMoa1406281. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015 Nov 12;373(20):1989. PMID: 25564897; PMCID: PMC4313867.
17. Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):724-34. doi: 10.1056/NEJMoa1413513. PMID: 25693012; PMCID: PMC5584549.
18. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):25-32. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70336-9. Epub 2011 Dec 6. PMID: 22153890.
19. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, Suter T, Arahmani A, Rouchet N, Clark E, Knott A, Lang I, Levy C, Yardley DA, Bines J, Gelber RD, Piccart M, Baselga J; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 13;377(2):122-131. doi: 10.1056/NEJMoa1703643. Epub 2017 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):702. Erratum in: *N Engl J Med.* 2018 Oct 18;379(16):1585. PMID: 28581356; PMCID: PMC5538020.
20. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, Pegram M, Oh DY, Diéras V, Guardino E, Fang L, Lu MW, Olsen S, Blackwell K; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8;367(19):1783-91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.
21. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
22. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, Andre F, Iwata H, Ito Y, Tsurutani J, Sohn J, Denduluri N, Perrin C, Aogi K, Tokunaga E, Im SA, Lee KS, Hurvitz SA, Cortes J, Lee C, Chen S, Zhang L, Shahidi J, Yver A, Krop I; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825192; PMCID: PMC7458671.
23. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, Chung HC, Kawakami H, Yabusaki H, Lee J, Saito K, Kawaguchi Y, Kamio T, Kojima A, Sugihara M, Yamaguchi K; DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2419-2430. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
24. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
25. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, von Minckwitz G, Chia SKL, Mansi J, Barrios CH, Gnant M, Tomašević Z, Denduluri N, Šeparović R, Gokmen E, Bashford A, Ruiz Borrego M, Kim SB, Jakobsen EH, Ciceniene A, Inoue K, Overkamp F, Heijns JB, Armstrong AC, Link JS, Joy AA, Bryce R, Wong A, Moran S, Yao B, Xu F, Auerbach A, Buyse M, Chan A; ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1688-1700. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30717-9. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29146401.
26. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol.* 2010 Oct;47(4):302-11. doi: 10.1053/j.seminhematol.2010.07.001. PMID: 20875546.
27. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, Spurr NK, Heisterkamp N, Groffen J, Stephenson JR. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 1982 Dec 23;300(5894):765-7. doi: 10.1038/300765a0. PMID: 6960256.
28. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science.* 1990

- Feb 16;247(4944):824-30. doi: 10.1126/science.2406902. PMID: 2406902.
29. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, Zimmermann J, Lydon NB. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996 May;2(5):561-6. doi: 10.1038/nm0596-561. PMID: 8616716.
 30. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1031-7. doi: 10.1056/NEJM200104053441401. PMID: 11287972.
 31. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1038-42. doi: 10.1056/NEJM200104053441402. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jul 19;345(3):232. PMID: 11287973.
 32. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94 Suppl 2:S241-7. doi: 10.1007/s00277-015-2314-2. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25814090.
 33. Waller CF. Imatinib Mesylate. *Recent Results Cancer Res*. 2018; 212:1-27. doi: 10.1007/978-3-319-91439-8_1. PMID: 30069623.
 34. [Internet] <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/cohen-lecture.pdf> (accesada 14/04/2021).
 35. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, Barón AE, Zeng C, Franklin WA. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3798-807. doi: 10.1200/JCO.2003.11.069. Epub 2003 Sep 2. PMID: 12953099.
 36. Rawluk J, Waller CF. Gefitinib. *Recent Results Cancer Res*. 2018; 211:235-246. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_16. PMID: 30069771.
 37. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2129-39. doi: 10.1056/NEJMoa040938. Epub 2004 Apr 29. PMID: 15118073.
 38. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004 Jun 4;304(5676):1497-500. doi: 10.1126/science.1099314. Epub 2004 Apr 29. PMID: 15118125.
 39. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Mar;13(3):239-46. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X. Epub 2012 Jan 26. PMID: 22285168.
 40. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, Yang JC, Mok T, Lee KH, Lu S, Shi Y, Lee DH, Laskin J, Kim DW, Laurie SA, Kölbl K, Fan J, Dodd N, Märten A, Park K. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):270-277. doi: 10.1093/annonc/mdw611. PMID: 28426106; PMCID: PMC5391700.
 41. Yang JC, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, Märten A, Kim ES. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol*. 2020 May;15(5):803-815. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.126. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931137.
 42. Yang JC, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, Märten A, Kim ES. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol*. 2020 May;15(5):803-815. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.126. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31931137.
 43. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, Tsuji F, Linke R, Rosell R, Corral J, Migliorino MR, Pluzanski A, Sbar EI, Wang T, White JL, Nadanaciva S, Sandin R, Mok TS. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov; 18(11):1454-1466. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958502.
 44. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y,

- Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, *EGFR*-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.
45. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Ahn MJ, Bazhenova L, Crinò L, de Marinis F, Felip E, Morabito A, Hodge R, Cantarini M, Johnson M, Mitsudomi T, Jänne PA, Yang JC. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol*. 2018 Mar 1;29(3):687-693. doi: 10.1093/annonc/mdx820. PMID: 29293889.
46. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, Okamoto I, Zhou C, Cho BC, Cheng Y, Cho EK, Voon PJ, Planchard D, Su WC, Gray JE, Lee SM, Hodge R, Marotti M, Rukazenzov Y, Ramalingam SS; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated *EGFR*-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 11;378(2):113-125. doi: 10.1056/NEJMoa1713137. Epub 2017 Nov 18. PMID: 29151359.
47. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenzov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
48. Shaw AT, Engelman JA. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 10;31(8):1105-11. doi: 10.1200/JCO.2012.44.5353. Epub 2013 Feb 11. PMID: 23401436; PMCID: PMC4209068.
49. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase 1 study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl):165s. abstr 2501.
50. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018 Apr;9(4):423-430. doi: 10.1111/1759-7714.12613. Epub 2018 Feb 28. PMID: 29488330; PMCID: PMC5879058.
51. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*. 2017 Jun 29;170(1):17-33. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009. PMID: 28666118; PMCID: PMC5555610.
52. Prior IA, Hood FE, Hartley JL. The Frequency of Ras Mutations in Cancer. *Cancer Res*. 2020 Jul 15;80(14):2969-2974. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3682. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209560; PMCID: PMC7367715.
53. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):548-51. doi: 10.1038/nature12796. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24256730; PMCID: PMC4274051.
54. Skoulidis F, Li BT, Dy GK, Price TJ, Falchook GS, Wolf J, Italiano A, Schuler M, Borghaei H, Barlesi F, Kato T, Curioni-Fontecedro A, Sacher A, Spira A, Ramalingam SS, Takahashi T, Besse B, Anderson A, Ang A, Tran Q, Mather O, Henary H, Ngarmchamnanrith G, Friberg G, Velcheti V, Govindan R. Sotorasib for Lung Cancers with *KRAS* p.G12C Mutation. *N Engl J Med*. 2021 Jun 4. doi: 10.1056/NEJMoa2103695. Epub ahead of print. PMID: 34096690.
55. Wolff AC. CDK4 and CDK6 Inhibition in Breast Cancer - A New Standard. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1993-1994. doi: 10.1056/NEJMe1611926. PMID: 27959592.
56. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1925-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
57. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S, Verma S, Iwata H, Harbeck N, Loibl S, André F, Puyana Theall K, Huang X, Giorgetti C, Huang Bartlett C, Cristofanilli M. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 15;379(20):1926-1936. doi: 10.1056/NEJMoa1810527. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345905.
58. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, Petrakova K, Bianchi GV, Esteva FJ, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Pivot X, Vidam G, Wang Y, Rodriguez Lorenc K, Miller M, Taran T, Jerusalem G. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 20;36(24):2465-2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909. Epub 2018 Jun 3. PMID: 29860922.
59. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Petrakova K, Blackwell KL, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Mondal S, Su F, Miller M, Elmeliegy M, Germa C, O'Shaughnessy J. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 Jul 1;29(7):1541-1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1842. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Nov;30(11):1842. PMID: 29718092.
60. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, Hurvitz SA, Chow

- L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, Liu MC, Carlson G, Hughes G, Diaz-Padilla I, Germa C, Hirawat S, Lu YS. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):904-915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4. Epub 2018 May 24. PMID: 29804902.
61. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, Park IH, Trédan O, Chen SC, Manso L, Freedman OC, Garnica Jaliffe G, Forrester T, Frenzel M, Barriga S, Smith IC, Bourayou N, Di Leo A. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3638-3646. doi: 10.1200/JCO.2017.75.6155. Epub 2017 Oct 2. PMID: 28968163.
 62. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, Burdaeva O, Okera M, Masuda N, Kaufman PA, Koh H, Grischke EM, Conte P, Lu Y, Barriga S, Hurt K, Frenzel M, Johnston S, Llombart-Cussac A. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Sep 29;6(1):116-24. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782. Epub ahead of print. PMID: 31563959; PMCID: PMC6777264.
 63. Spring LM, Wander SA, Andre F, Moy B, Turner NC, Bardia A. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):817-827. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30165-3. PMID: 32145796.
 64. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-3 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256-65. doi: 10.1002/cncr.25219. PMID: 20549832.
 65. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, Gnani M, Pritchard KI, Lebrun F, Beck JT, Ito Y, Yardley D, Deleu I, Perez A, Bachelot T, Vittori L, Xu Z, Mukhopadhyay P, Lebwohl D, Hortobagyi GN. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):520-9. doi: 10.1056/NEJMoa1109653. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22149876; PMCID: PMC5705195.
 66. Fazio N, Granberg D, Grossman A, Saletan S, Klimovsky J, Panneerselvam A, Wolin EM. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest*. 2013 Apr;143(4):955-962. doi: 10.1378/chest.12-1108. PMID: 23187897.
 67. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, Van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, de Vries EGE, Tomassetti P, Hobday T, Pommier R, Öberg K. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3906-3913. doi: 10.1200/JCO.2016.68.0702. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27621394; PMCID: PMC5791842.
 68. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, Tesselaar ME, Wolin E, Van Cutsem E, Tomassetti P, Strosberg J, Voi M, Bubuteishvili-Pacaud L, Ridolfi A, Herbst F, Tomasek J, Singh S, Pavel M, Kulke MH, Valle JW, Yao JC. Everolimus in advanced, progressive, well-differentiated, non-functional neuroendocrine tumors: RADIANT-4 lung subgroup analysis. *Cancer Sci*. 2018 Jan;109(1):174-181. doi: 10.1111/cas.13427. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29055056; PMCID: PMC5765303.
 69. Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, Pommier RF, Raderer M, Tomasek J, Lahner H, Valle JW, Voi M, Bubuteishvili-Pacaud L, Lincy J, Wolin E, Okita N, Libutti SK, Oh DY, Kulke M, Strosberg J, Yao JC, Pavel ME, Fazio N; RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. *Neuroendocrinology*. 2018;106(3):211-220. doi: 10.1159/000477585. Epub 2017 May 24. PMID: 28554173.
 70. [Internet] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1966/huggins/biographical/> (accessada 14/04/2021).
 71. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618. PMID: 21612468; PMCID: PMC3471149.
 72. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higoano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096. Epub 2012 Dec 10. Erratum in: *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):584. PMID: 23228172; PMCID: PMC3683570.
 73. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS,

- Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zarkar A, Parmar MKB, Sydes MR; STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):338-351. doi: 10.1056/NEJMoa1702900. Epub 2017 Jun 3. PMID: 28578639; PMCID: PMC5533216.
74. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN; LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Jul 27;377(4):352-360. doi: 10.1056/NEJMoa1704174. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28578607.
75. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506. Epub 2012 Aug 15. PMID: 22894553.
76. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24881730; PMCID: PMC4418931.
77. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efstathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, Sugg J, Steinberg J, Hussain M; PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892. Epub 2020 May 29. PMID: 32469184.
78. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, Coskinas X, Frydenberg M, Hague WE, Horvath LG, Joshua AM, Lawrence NJ, Marx G, McCaffrey J, McDermott R, McJannett M, North SA, Parnis F, Parulekar W, Pook DW, Reaume MN, Sandhu SK, Tan A, Tan TH, Thomson A, Tu E, Vera-Badillo F, Williams SG, Yip S, Zhang AY, Zielinski RR, Sweeney CJ; ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157964.
79. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoshik A, Sternberg CN. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536. PMID: 29949494.
80. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, Lopez-Gitlitz A, Trudel GC, Espina BM, Shu Y, Park YC, Rackoff WR, Yu MK, Small EJ; SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29420164.
81. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, DePrince K, Naini V, Li J, Cheng S, Yu MK, Zhang K, Larsen JS, McCarthy S, Chowdhury S; TITAN Investigators. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):13-24. doi: 10.1056/NEJMoa1903307. Epub 2019 May 31. PMID: 31150574.
82. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30763142.
83. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre MA, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR; ARAMIS Investigators. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. *N Engl J Med.* 2020 Sep 10;383(11):1040-1049. doi: 10.1056/NEJMoa2001342. PMID: 32905676.
84. Osborne CK, Pippin J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, Gertler SZ, May JT, Burton G, Dimery I, Webster A, Morris C, Elledge R, Buzdar A. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3386-95. doi: 10.1200/JCO.2002.10.058. PMID: 12177098.
85. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, Vergote I, Erikstein B, Webster A, Morris C. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal

- women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 15;20(16):3396-403. doi: 10.1200/JCO.2002.10.057. PMID: 12177099.
86. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, Shparyk Y, Cardona-Huerta S, Cheung KL, Philco-Salas MJ, Ruiz-Borrego M, Shao Z, Noguchi S, Rowbottom J, Stuart M, Grinsted LM, Fazal M, Ellis MJ, Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4594-600. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8415. Epub 2010 Sep 20. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2293. PMID: 20855825.
87. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Livingston RB, Hortobagyi GN. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):435-44. doi: 10.1056/NEJMoa1201622. PMID: 22853014; PMCID: PMC3951300. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Dec 17;388(10063):2997-3005. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27908454.
88. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, Lew DL, Hayes DF, Gralow JR, Linden HH, Livingston RB, Hortobagyi GN. Overall Survival with Fulvestrant plus Anastrozole in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Mar 28;380(13):1226-1234. doi: 10.1056/NEJMoa1811714. Erratum in: *N Engl J Med.* 2019 Jun 06;380(23):2282. PMID: 30917258; PMCID: PMC6885383.
89. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4656-63. doi: 10.1200/JCO.2009.22.8510. Epub 2009 Aug 24. PMID: 19704057.
90. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller HH, Arnold R; PROMID Study Group. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32. doi: 10.1159/000443612. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26731483.
91. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langle A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014 Jul 17;371(3):224-33. doi: 10.1056/NEJMoa1316158. PMID: 25014687.
92. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13;371(20):1867-76. doi: 10.1056/NEJMoa1408868. Epub 2014 Sep 29. PMID: 25265494.
93. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, Lichinitser M, Dummer R, Grange F, Mortier L, Chiarion-Sileni V, Drucis K, Krajsova I, Hauschild A, Lorigan P, Wolter P, Long GV, Flaherty K, Nathan P, Ribas A, Martin AM, Sun P, Crist W, Legos J, Rubin SD, Little SM, Schadendorf D. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399551.
94. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalà M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166680.
95. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891408.
96. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liszkay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion-Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29573941.

97. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27. PMID: 25264305; PMCID: PMC4264527.
98. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J, Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEOMETRY mono-1 Investigators. Capmatinib in *MET* Exon 14-Mutated or *MET*-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.
99. Loria Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, Fleming M, Rezazadeh A, Mellado B, Varlamov S, Joshi M, Duran I, Tagawa ST, Zakharia Y, Zhong B, Stuyckens K, Santiago-Walker A, De Porre P, O'Hagan A, Avadhani A, Siefker-Radtke AO; BLC2001 Study Group. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):338-348. doi: 10.1056/NEJMoa1817323. PMID: 31340094.
100. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, Cleary JM, Catenacci DV, Borad MJ, Bridgewater J, Harris WP, Murphy AG, Oh DY, Whisenant J, Lowery MA, Goyal L, Shroff RT, El-Khoueiry AB, Fan B, Wu B, Chamberlain CX, Jiang L, Gliser C, Pandya SS, Valle JW, Zhu AX. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796-807. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30157-1. Epub 2020 May 13. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):e462. PMID: 32416072; PMCID: PMC7523268.
101. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, McCoach CE, Gautschi O, Besse B, Cho BC, Peled N, Weiss J, Kim YJ, Ohe Y, Nishio M, Park K, Patel J, Seto T, Sakamoto T, Rosen E, Shah MH, Barlesi F, Cassier PA, Bazhenova L, De Braud F, Garralda E, Velcheti V, Satouchi M, Ohashi K, Pennell NA, Reckamp KL, Dy GK, Wolf J, Solomon B, Falchook G, Ebata K, Nguyen M, Nair B, Zhu EY, Yang L, Huang X, Olek E, Rothenberg SM, Goto K, Subbiah V. Efficacy of Selpercatinib in *RET* Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):813-824. doi: 10.1056/NEJMoa2005653. PMID: 32846060; PMCID: PMC7506467.
102. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, Worden F, Brose M, Patel J, Lebloucheux S, Godbert Y, Barlesi F, Morris JC, Owonikoko TK, Tan DSW, Gautschi O, Weiss J, de la Fouchardière C, Burkard ME, Laskin J, Taylor MH, Kroiss M, Medioni J, Goldman JW, Bauer TM, Levy B, Zhu VW, Lakhani N, Moreno V, Ebata K, Nguyen M, Heirich D, Zhu EY, Huang X, Yang L, Kherani J, Rothenberg SM, Drilon A, Subbiah V, Shah MH, Cabanillas ME. Efficacy of Selpercatinib in *RET*-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825-835. doi: 10.1056/NEJMoa2005651. PMID: 32846061.
103. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu YS, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, Longin AS, Mills D, Wilke C, Hirawat S, Juric D; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa1813904. PMID: 31091374.
104. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):e70. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):e372. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.
105. Drilon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol*. 2019 Nov;30 Suppl 8:viii23-viii30. doi: 10.1093/annonc/mdz282. Epub 2019 Dec 24. PMID: 32223935.
106. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983798; PMCID: PMC5656728.
107. Gianfelici V, Levato L, Molica S. The Evolution of Targeted Therapies in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2020 Aug;15(4):343-349. doi: 10.1007/s11899-020-00586-1. PMID: 32500413.
108. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Duso BA, Curigliano G. Next Generation Sequencing (NGS): A Revolutionary Technology in Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1168:9-30. doi: 10.1007/978-3-030-24100-1_2. PMID: 31713162.
109. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic

- S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853681.
110. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971 Nov 18;285(21):1182-6. doi: 10.1056/NEJM197111182852108. PMID: 4938153.
111. Mody K, Baldeo C, Bekaii-Saab T. Antiangiogenic Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer J*. 2018 Jul/Aug;24(4):165-170. doi: 10.1097/PPO.0000000000000328. PMID: 30119079.
112. Janning M, Loges S. Anti-Angiogenics: Their Value in Lung Cancer Therapy. *Oncol Res Treat*. 2018;41(4):172-180. doi: 10.1159/000488119. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29631257.
113. Keating GM. Bevacizumab: a review of its use in advanced cancer. *Drugs*. 2014 Oct;74(16):1891-1925. doi: 10.1007/s40265-014-0302-9. PMID: 25315029.
114. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044. PMID: 17215529.
115. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, Hohenberger P, Leahy M, von Mehren M, Joensuu H, Badalamenti G, Blackstein M, Le Cesne A, Schöffski P, Maki RG, Bauer S, Nguyen BB, Xu J, Nishida T, Chung J, Kappeler C, Kuss I, Laurent D, Casali PG; GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23177515; PMCID: PMC3819942.
116. Maggio I, Manuzzi L, Lamberti G, Ricci AD, Tober N, Campana D. Landscape and Future Perspectives of Immunotherapy in Neuroendocrine Neoplasia. *Cancers (Basel)*. 2020 Mar 30;12(4):832. doi: 10.3390/cancers12040832. PMID: 32235636; PMCID: PMC7226074.
117. Laursen R, Wehland M, Kopp S, Pietsch J, Infanger M, Grosse J, Grimm D. Effects and Role of Multikinase Inhibitors in Thyroid Cancer. *Curr Pharm Des*. 2016;22(39):5915-5926. doi: 10.2174/1381612822666160614084943. PMID: 27306093.
118. Moawad AW, Szklaruk J, Lall C, Blair KJ, Kaseb AO, Kamath A, Rohren SA, Elsayes KM. Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma; Pathophysiology, Targeted Therapy, and Role of Imaging. *J Hepatocell Carcinoma*. 2020 Apr 23;7:77-89. doi: 10.2147/JHC.S224471. PMID: 32426302; PMCID: PMC7188073.
119. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25240821.
120. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 2017 Mar 17;355(6330):1152-1158. doi: 10.1126/science.aam7344. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28302823; PMCID: PMC6175050.
121. Bochum S, Berger S, Martens UM. Olaparib. *Recent Results Cancer Res*. 2018;211:217-233. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_15. PMID: 30069770.
122. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, Kyle S, Meuth M, Curtin NJ, Helleday T. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature*. 2005 Apr 14;434(7035):913-7. doi: 10.1038/nature03443. Erratum in: *Nature*. 2007 May 17;447(7142):346. PMID: 15829966.
123. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19553641.
124. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, Korach J, Huzarski T, Poveda A, Pignata S, Friedlander M, Colombo N, Harter P, Fujiwara K, Ray-Coquard I, Banerjee S, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Pautier P; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1274-1284. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2. Epub 2017 Jul 25. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510. PMID: 28754483.
125. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delalogue S, Li W, Tung N, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Conte P. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 10;377(6):523-533. doi: 10.1056/NEJMoa1706450. Epub 2017 Jun 4. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1700. PMID: 28578601.
126. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delalogue S, Li W, Armstrong A, Wu W, Goessl C, Runswick S, Domchek SM. OlympiAD final overall survival and tolerability results:

- Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):558-566. doi: 10.1093/annonc/mdz012. PMID: 30689707; PMCID: PMC6503629.
127. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, Park JO, Hochhauser D, Arnold D, Oh DY, Reinacher-Schick A, Tortora G, Algül H, O'Reilly EM, McGuinness D, Cui KY, Schlienger K, Locker GY, Kindler HL. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA*-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Jul 25;381(4):317-327. doi: 10.1056/NEJMoa1903387. Epub 2019 Jun 2. PMID: 31157963; PMCID: PMC6810605.
 128. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, Chi KN, Sartor O, Agarwal N, Olmos D, Thiery-Vuillemin A, Twardowski P, Mehra N, Goessl C, Kang J, Burgents J, Wu W, Kohlmann A, Adelman CA, Hussain M. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343890.
 129. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1810858. Epub 2018 Oct 21. PMID: 30345884,
 130. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Ceirbhail RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562799.
 131. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, Okamoto A, Moore KN, Efrat Ben-Baruch N, Werner TL, Cloven NG, Oaknin A, DiSilvestro PA, Morgan MA, Nam JH, Leath CA 3rd, Nicum S, Hagemann AR, Littell RD, Cella D, Baron-Hay S, Garcia-Donas J, Mizuno M, Bell-McGuinn K, Sullivan DM, Bach BA, Bhattacharya S, Ratajczak CK, Ansell PJ, Dinh MH, Aghajanian C, Bookman MA. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2403-2415. doi: 10.1056/NEJMoa1909707. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562800; PMCID: PMC6941439.
 132. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 3. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub ahead of print. PMID: 34081848.)
 133. Neil Canavan. A Cure Within – Scientists Unleashing the Immune System to Kill Cancer. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2018.
 134. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebba C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urban WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1290. PMID: 20525992; PMCID: PMC3549297.
 135. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebba C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5. PMID: 21639810.
 136. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992 Nov;11(11):3887-95. PMID: 1396582; PMCID: PMC556898.
 137. Nishimura H, Minato N, Nakano T, Honjo T. Immunological studies on PD-1 deficient mice: implication of PD-1 as a negative regulator for B cell responses. *Int Immunol*. 1998 Oct;10(10):1563-72. doi: 10.1093/intimm/10.10.1563. PMID: 9796923.
 138. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999 Aug;11(2):141-51. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80089-8. PMID: 10485649.
 139. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Sep 17;99(19):12293-7. doi: 10.1073/pnas.192461099. Epub 2002 Sep 6. PMID:

- 12218188; PMID: PMC129438.
140. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, Stankevich E, Pons A, Salay TM, McMiller TL, Gilson MM, Wang C, Selby M, Taube JM, Anders R, Chen L, Korman AJ, Pardoll DM, Lowy I, Topalian SL. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3167-75. doi: 10.1200/JCO.2009.26.7609. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20516446; PMID: PMC4834717.
141. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kauh J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2455-65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658128; PMID: PMC3563263.
142. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Segal NH, Ariyan CE, Gordon RA, Reed K, Burke MM, Caldwell A, Kronenberg SA, Agunwamba BU, Zhang X, Lowy I, Inzunza HD, Feely W, Horak CE, Hong Q, Korman AJ, Wigginton JM, Gupta A, Sznol M. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):122-33. doi: 10.1056/NEJMoa1302369. Epub 2013 Jun 2. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 23724867; PMID: PMC5698004.
143. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocho E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalciou C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16. PMID: 25399552.
144. [Internet] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/allison/facts/> (accesada 14/04/2021).
145. [Internet] <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/honjo/facts/> (accesada 14/04/2021).
146. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643. Epub 2015 Sep 27. PMID: 26412456; PMID: PMC5705936.,
147. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31. PMID: 26028407; PMID: PMC4681400.
148. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, Kiyota N, Tahara M, Monga M, Lynch M, Geese WJ, Kopit J, Shaw JW, Gillison ML. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867. doi: 10.1056/NEJMoa1602252. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718784; PMID: PMC5564292.
149. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, Kim JW, Ascierto PA, Sharma P, Ott PA, Peltola K, Jaeger D, Evans J, de Braud F, Chau I, Harbison CT, Dorange C, Tschaika M, Le DT. CheckMate-032 Study: Efficacy and Safety of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Esophagogastric Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 1;36(28):2836-2844. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6212. Epub 2018 Aug 15. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2019 Feb 10;37(5):443. PMID: 30110194; PMID: PMC6161834.
150. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, Melero I, Kudo M, Hou MM, Matilla A, Tovoli F, Knox JJ, Ruth He A, El-Rayes BF, Acosta-Rivera M, Lim HY, Neely J, Shen Y, Wisniewski T, Anderson J, Hsu C. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(11):e204564. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564. Epub ahead of print. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2021 Jan 1;7(1):140. PMID: 33001135; PMID: PMC7530824.
151. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gaurer TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26406148; PMID: PMC5719487.
152. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C,

- Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28891423.
153. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattray D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372(4):311-9. doi: 10.1056/NEJMoa1411087. Epub 2014 Dec 6. PMID: 25482239; PMCID: PMC4348009.
154. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25891173.
155. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khatkhat A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15. PMID: 29658430.
156. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.
157. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, Climent MA, Petrylak DP, Choueiri TK, Necchi A, Gerritsen W, Gurney H, Quinn DI, Culine S, Sternberg CN, Mai Y, Poehlein CH, Perini RF, Bajorin DF; KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026. doi: 10.1056/NEJMoa1613683. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212060; PMCID: PMC5635424.
158. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.
159. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Lubberding BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596. Epub 2015 May 30. PMID: 26028255; PMCID: PMC4481136.
160. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, Chung HC, Kindler HL, Lopez-Martin JA, Miller WH Jr, Italiano A, Kao S, Piha-Paul SA, Delord JP, McWilliams RR, Fabrizio DA, Aurora-Garg D, Xu L, Jin F, Norwood K, Bang YJ. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1353-1365. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32919526.
161. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, Yokoi T, Chiappori A, Lee KH, de Wit M, Cho BC, Bourhaba M, Quantin X, Tokito T, Mekhail T, Planchard D, Kim YC, Karapetis CS, Hirt S, Ostoros G, Kubota K, Gray JE, Paz-Ares L, de Castro Carpeño J, Wadsworth C, Melillo G, Jiang H, Huang Y, Dennis PA, Özgüroğlu M; PACIFIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885881.
162. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski B, Gambichler T, Grob JJ, Kiecker F, Rabinowits G, Terheyden P, Zwiener I, Bajars M, Hennessy M, Kaufman HL. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):e180077. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0077. Epub 2018 Sep 13. PMID: 29566106; PMCID: PMC5885245.
163. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/

- NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.
164. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, Hui R, Hochmair MJ, Clingan P, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Garon EB, Novello S, Rubio-Viqueira B, Boyer M, Kurata T, Gray JE, Yang J, Bas T, Pietanza MC, Garassino MC. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1505-1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32150489.
165. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, Garassino MC, De Castro Carpeno J, Califano R, Nishio M, Orlandi F, Alatorre-Alexander J, Leal T, Cheng Y, Lee JS, Lam S, McClelland M, Deng Y, Phan S, Horn L. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):619-630. doi: 10.1200/JCO.20.01055. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33439693.
166. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, Hochmair MJ, Özgüroğlu M, Ji JH, Voitko O, Poltoratskiy A, Ponce S, Verderame F, Havel L, Bondarenko I, Kazarnowicz A, Losonczy G, Conev NV, Armstrong J, Byrne N, Shire N, Jiang H, Goldman JW; CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31590988.
167. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345906.
168. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, Khushalani NI, Lewis K, Lao CD, Postow MA, Atkins MB, Ernstoff MS, Reardon DA, Puzanov I, Kudchadkar RR, Thomas RP, Tarhini A, Pavlick AC, Jiang J, Avila A, Demelo S, Margolin K. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med*. 2018 Aug 23;379(8):722-730. doi: 10.1056/NEJMoa1805453. PMID: 30134131; PMCID: PMC8011001.
169. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 26027431; PMCID: PMC5698905.
170. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, Park K, Alexandru A, Lupinacci L, de la Mora Jimenez E, Sakai H, Albert I, Vergnenegre A, Peters S, Syrigos K, Barlesi F, Reck M, Borghaei H, Brahmer JR, O'Byrne KJ, Geese WJ, Bhagavatheeswaran P, Rabindran SK, Kasinathan RS, Nathan FE, Ramalingam SS. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):2020-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231. Epub 2019 Sep 28. PMID: 31562796.
171. RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, Plimack ER, Barthélémy P, Porta C, George S, Powles T, Donskov F, Neiman V, Kollmannsberger CK, Salman P, Gurney H, Hawkins R, Ravaud A, Grimm MO, Bracarda S, Barrios CH, Tomita Y, Castellano D, Rini BI, Chen AC, Mekan S, McHenry MB, Wind-Rotolo M, Doan J, Sharma P, Hammers HJ, Escudier B; CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29562145; PMCID: PMC5972549.
172. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
173. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30779529.
174. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, Oyervides Juárez VM, Hsieh JJ, Basso U, Shah AY, Suárez C, Hamzaj A, Goh JC, Barrios C, Richardet M, Porta C, Kowalyszyn R, Feregino JP, Żołnierek J, Pook D, Kessler ER, Tomita Y, Mizuno R, Bedke J, Zhang J, Maurer MA, Simsek B, Ejzykowicz F, Schwab GM, Apolo AB, Motzer RJ;

- CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295.
175. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootscholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. PMID: 33789008.)
176. Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, et al. IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). American Society of Clinical Oncology (ASCO), June 2021; Abstract 8500.)
177. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, Bamias A, Lebrecht T, Shariat SF, Park SH, Ye D, Agerbaek M, Enting D, McDermott R, Gajate P, Peer A, Milowsky MI, Nosov A, Neif Antonio J Jr, Tupikowski K, Toms L, Fischer BS, Qureshi A, Collette S, Unsal-Kacmaz K, Broughton E, Zardavas D, Koon HB, Galsky MD. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Jun 3;384(22):2102-2114. doi: 10.1056/NEJMoa2034442. PMID: 34077643
178. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. *J Clin Oncol.* 2021;39:(suppl 15; abstr LBA5) doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA5.
179. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Herosimo M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
180. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.
181. Ahmad A, Uddin S, Steinhoff M. CAR-T Cell Therapies: An Overview of Clinical Studies Supporting Their Approved Use against Acute Lymphoblastic Leukemia and Large B-Cell Lymphomas. *Int J Mol Sci.* 2020 May 30;21(11):3906. doi: 10.3390/ijms21113906. PMID: 32486160; PMCID: PMC7312930.
182. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycok J, Elias M, Chang D, Wiezorek J, Go WY. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Dec 28;377(26):2531-2544. doi: 10.1056/NEJMoa1707447. Epub 2017 Dec 10. PMID: 29226797; PMCID: PMC5882485.
183. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, Jäger U, Jaglowski S, Andreadis C, Westin JR, Fleury I, Bachanova V, Foley SR, Ho PJ, Mielke S, Magenau JM, Holte H, Pantano S, Pacaud LB, Awasthi R, Chu J, Anak Ö, Salles G, Maziarsz RT; JULIET Investigators. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2019 Jan 3;380(1):45-56. doi: 10.1056/NEJMoa1804980. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30501490.
184. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018 Feb 1;378(5):439-448. doi: 10.1056/NEJMoa1709866. PMID: 29385370; PMCID: PMC5996391.
185. de Lima Lopes G, Nahas GR. Chimeric antigen receptor T cells, a savior with a high price. *Chin Clin Oncol.* 2018 Apr;7(2):21. doi: 10.21037/cco.2018.04.02. PMID: 29764166.
186. Depil S, Duchateau P, Grupp SA, Mufti G, Poirot L. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Mar;19(3):185-199. doi: 10.1038/s41573-019-0051-2. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31900462.
187. Ma S, Li X, Wang X, Cheng L, Li Z, Zhang C, Ye Z, Qian Q. Current Progress in CAR-T Cell Therapy for Solid Tumors. *Int J Biol Sci.* 2019 Sep 7;15(12):2548-2560. doi: 10.7150/ijbs.34213. PMID: 31754328; PMCID: PMC6854376.