

REVISÃO DE LITERATURA

NOVAS TERAPIAS COM ALVO-MOLECULAR PARA O CÂNCER DE PULMÃO DE NÃO-PEQUENAS CÉLULAS
NEW MOLECULAR TARGET THERAPIES TO NON-SMALL CELL LUNG CANCERMarcelo Augusto Martins Aires¹, Virgílio Ribeiro Guedes².**RESUMO**

O câncer é segunda principal causa de morte em todo o mundo, sendo superado apenas pelos óbitos decorrentes de doenças do sistema cardiovascular. No entanto, estimativas apontam que em poucas décadas a taxa de mortalidade decorrente dos diversos tipos de câncer será maior do que outras entidades nosológicas, o que revela a importância das constantes pesquisas em busca de novas estratégias terapêuticas. Em destaque, estima-se que o câncer de brônquio, traqueia e pulmões acometeu 16 mil brasileiros no ano de 2016, sendo a segunda neoplasia mais incidente em homens e a quarta em mulheres, excluindo-se o câncer de pele não-melanoma. A origem comum de todos os tipos de neoplasias está relacionada com alterações ao nível nuclear e enzimático que são reguladores críticos do ciclo celular normal. Apesar disso, as variantes histológicas do câncer em um mesmo sítio anatômico, bem como alterações genéticas e moleculares específicas revela a presença de diferentes etiologias no surgimento de neoplasias, nomeadamente no câncer de pulmão. Embora fortemente associado ao tabagismo, algumas apresentações tumorais nem sempre estão intimamente associadas à exposição crônica aos produtos do cigarro, com destaque para o non-small cell lung cancer (NSCLC). Tendo em vista as peculiaridades etiológicas e genéticas do NSCLC associado ao avanço das técnicas de imunohistoquímicas e estudos genéticos, novos estudos envolvendo terapias alvos-específicos tem se mostrado como uma abordagem capaz que alterar o curso da doença e, concomitantemente, aumento da capacidade funcional e melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: câncer de pulmão de não-pequenas células; abordagem; terapia; inibidores de ALK.

 **ACESSO LIVRE**

Citação: Aires MAM, Guedes VR (2018) Novas terapias com alvo-molecular para o câncer de pulmão de não-pequenas células. Revista de Patologia do Tocantins, 5(1): 65-69.

Instituição: ¹Acadêmico(a) de Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil; ²Docente, Médico Patologista, Universidade Federal do Tocantins, Tocantins, Brasil.

Autor correspondente: Marcelo Augusto Martins Aires;
marcelo.augusto@uft.edu.br

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 16 de abril de 2018.

Direitos Autorais: © 2018 Aires et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

ABSTRACT

Cancer is the second main cause of death globally. It is overcoming by deaths related to cardiovascular diseases. Therefore, estimates pointed out that in few decades the mortality rates associated with many sort of cancer will be higher than others diseases, which demonstrates the importance of the permanent researching aimed to discover new therapies strategies. Estimates point out that bronchial, tracheal and lung cancer committed 16 thousands of brazilians in 2016, that's mean the second neoplasm more incident for men and the fourth for women, excluding non-melanoma cancer. The common origin of all types of neoplams is related to nuclear and enzymatic changes which are responsible by the control of normal cell cycle. However, different histologic presentations from cancer in the same anatomical site, as well specific genetic and molecular changes show up different etiologies, namely lung cancer. Although tightly linked to smoking, some cancers does not always associated to chronic exposition to waste from cigarette, such non-small cell lung cancer (NSCLC). In view of etiological and genetic particularities of NSCLC and due to the advances on imunology and genetic studies, new researches try to find out specific targets, which result as an assesment that can change the progress of the disease and, in the same time, improving both functional capacity and quality of life.

Keywords: non-small cell lung cancer; management; therapy; ALK inhibitors.

INTRODUÇÃO

O câncer representa um importante problema de saúde pública mundial, uma vez que é a segunda principal causa de morte, sendo superada apenas pelas doenças do aparelho cardiovascular. No entanto, espera-se que o número de mortes relacionadas às neoplasias superem as doenças cardiovasculares nos próximos anos¹.

Tendo em vista a importância dessa entidade nosológica em termos de morbimortalidade, gastos em saúde e incidência, o presente artigo realizou uma revisão bibliográfica sobre novas abordagens terapêuticas para o câncer de pulmão por meio de práticas clínicas personalizadas, as quais são guiadas pelo avanço de estudos imunohistoquímicos e genéticos. Ambos estão intimamente relacionados com novas armas terapêuticas voltadas para alvos moleculares e que se apresentam como uma nova realidade no manejo do câncer de pulmão, principalmente em estágios avançados da doença.

Epidemiologia

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) projetaram que no ano de 2016 o número de novos casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmões foi de 17.330 em homens e 10.980 em mulheres². Desconsiderando-se as neoplasias de pele não-melanoma, trata-se do segundo tipo de câncer mais incidente no sexo masculino (17,29 casos/100 mil habitantes), sendo o câncer de próstata a neoplasia mais incidente. Em relação ao sexo feminino, ocupa o quarto lugar (10,54/100 mil habitantes), ficando atrás dos cânceres de mama, colo do útero e cólon e reto, nessa ordem². No estado do Tocantins, as estimativas apontaram uma incidência estimada de 9,73/100 mil habitantes para o sexo masculino e 5,87/100 mil habitantes para o sexo feminino.

A associação entre a exposição crônica aos produtos do cigarro e a iniciação de células pulmonares neoplásicas que progredem para câncer está bem esclarecida, consequentemente a taxa de mortalidade vinculada a essa neoplasia reflete os hábitos de tabagismo da população nas últimas décadas¹.

O primeiro estudo de base populacional a avaliar a prevalência do tabagismo no Brasil após a instituição do Programa de Controle do Tabagismo estimou a redução de aproximadamente 35% da população fumante entre 1989 e 2003³. Novo estudo realizado no ano de 2008 aponta que a prevalência do tabagismo era de 18,5% na população com mais de 18 anos de idade. Em 2013, esse número declinou para 14,7%. Estima-se que entre 1989 e 2010 cerca de 420 mil óbitos foram evitados devido à queda da prevalência do tabagismo⁴.

Isso posto, os benefícios das campanhas antitabagismo, cujo exemplo mor é a Lei nº 12.546/2011, que proíbe o ato de fumar em ambientes de uso coletivo, público ou privado revelará impactos positivos a longo prazo, por exemplo: redução da taxa de incidência do câncer do trato respiratório; diminuição dos gastos público no manejo terapêutico; menor número de óbitos relacionados ao tabagismo.

Embora o surgimento de todas as células neoplásicas apresentem como condição *sine qua non* a corrupção de genes e enzimas críticas que controlam o processo mitótico, as

variantes histológicas do câncer de pulmão refletem a existência de distintas etiologias que se relacionam mais fortemente com cada tipo de tumor. Nesse contexto, apresentações tumorais que não estejam diretamente associadas à elevada carga de tabagismo, representado pelo câncer de pulmão de não-pequenas células (*non-small cell lung cancer* – NSCLC), são alvos de intensa investigação quanto às mutações presentes e alvos terapêuticos que propiciem aumento da sobrevida e, concomitantemente, redução dos incontáveis efeitos colaterais provocados pelas atuais terapias de primeira linha (radioterapia, quimioterapia, fármacos adjuvantes e neoadjuvantes).

Rastreamento do câncer de pulmão

Tendo em vista os avanços dos métodos de imunohistoquímica, novas técnicas de microbiópsia tecidual e celular, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica o câncer de pulmão de acordo com os tipos histológicos, além de enfatizar a importância dos estudos genéticos para fundamentar abordagem terapêutica personalizada em especial nos casos mais avançados⁵.

Um dos maiores avanços na última década para o diagnóstico e o tratamento do câncer de pulmão é o desenvolvimento da medicina personalizada, na qual as decisões terapêuticas são propostas de acordo com os achados histológicos e genéticos a partir de testes citopatológicos realizados com amostras do tumor. Esse modelo de abordagem trouxe uma nova importância para a classificação do NSCLC, realizada pelo médico patologista, em subtipos específicos, por exemplo: diferenciação no diagnóstico entre adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas. A partir da classificação histológica inicial é possível determinar a necessidade de realização de testes moleculares e realização de terapia guiada por alvos-específicos⁵.

O *National Lung Cancer Screening Trial* (NLST) demonstrou que tomografia computadorizada de baixa dose (*low-dose computed tomography* – LDCT) para rastreamento poderia efetivamente reduzir os índices de mortalidade por câncer de pulmão na população de risco: fumantes com elevada carga de tabagismo⁶. Os achados do NLST na população dos Estados Unidos permitiu que a *US Preventative Services Task Force* (USPSTF) revisasse as recomendações para o *screening* de câncer de pulmão nas populações sob-risco^{7,8}. As novas diretrizes do USPSTF recomendam (grau de recomendação B) a realização anual de rastreamento com tomografia computadorizada de baixa dose em adultos com idade entre 55 e 80 anos com histórico de carga de tabagismo igual ou superior a 30 maços de cigarro/ano e em fumantes atuais ou nos últimos 15 anos.

No Brasil, o rastreamento por meio de LDCT não é frequentemente utilizado na prática clínica diária. Além disso, os dados referentes ao *screening* para câncer de pulmão são bastante limitados. O principal consenso sobre a aplicabilidade e eficácia da tomografia computadorizada é relativo aos elevados índices de nódulos pulmonares secundários a doenças granulomatosas, especialmente a tuberculose¹. Na tentativa de avaliar os resultados do rastreamento usando os critérios propostos pelo NLST foi realizado o estudo BRELT 1 (*First Brazilian Lung Cancer Screening*): nódulos pulmonares

maiores do que 4 mm foram considerados positivos e uma avaliação multidisciplinar foi requerida. Nódulos indeterminados deveriam ser avaliados com fluorodeoxiglicose utilizando a *positron emission tomography* (PET)/ *computed tomography* (CT) ou biópsia⁹.

Em 2015 os resultados do BRELT 1 foram publicados: de janeiro de 2013 a julho de 2014, 790 participantes foram incluídos. Por meio de tomografia computadorizada encontrou-se um total de 552 nódulos maiores que 4 mm em 312 (39,4%) participantes. Acompanhamento com exames radiológicos foi indicado para um grupo de 278 participantes dentre os 312 (89,1%); 35 procedimentos foram realizados em 25 participantes. Em 15 casos lesões benignas foram diagnosticadas; 10 participantes receberam o diagnóstico de NSCLC, constituindo uma prevalência de 1,3%. A partir desse estudo, pode-se concluir que a utilização dos critérios da NLST permite o rastreamento de um grande número de pacientes com nódulos pulmonares se comparado com outros estudos de rastreamento. No entanto, o número de participantes que demandaram biópsia e o número de pacientes que receberam diagnóstico de câncer de pulmão foi similar a estudos anteriormente reportados⁹ e que utilizaram outros critérios para investigação. Esses achados apoiam a realização de *screenings* nas populações de pacientes em que a prevalência de doenças granulomatosas é elevada, além de ressaltar o risco do sobre diagnóstico na realização de repetidos *screenings*.

MÉTODOS

Estratégia para identificação dos estudos:

As plataformas de pesquisas utilizadas foram: PubMed, Cochrane Library e Scielo. Os termos usados para seleção de artigos foram: “non-small cell lung cancer”, “management”, “therapy” e “ALK inhibitors” em diferentes combinações. Os artigos estão publicados em inglês ou português e foram selecionados manualmente.

Critérios de seleção dos artigos:

Foram selecionados somente os artigos publicados a partir do ano de 2010 nas categorias Artigo Original e Artigo de Revisão, outras modalidades não foram incluídas nesse estudo. O material obtido está disponível online gratuitamente.

TRATAMENTO E NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS

Nos últimos anos, a identificação de anormalidades genéticas relacionadas ao desenvolvimento de oncogenes e a progressão de células neoplásicas revolucionou a pesquisa oncológica¹⁰.

Recentes descobertas a respeito de mutações no *epidermal growth factors receptors* (EGFR) e translocações no gene *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) permitiu o desenvolvimento de novas armas terapêuticas contra o NSCLC, substituindo tratamentos baseados em quimioterapias com platina por fármacos imunomoduladores¹¹. Essa mudança de paradigma decorre de análises de biologia molecular, a qual aponta novos alvos terapêuticos para o desenvolvimento de fármacos mais seguros, que apresentam menor carga de

efeitos colaterais e que são capazes de modificar eficazmente o curso das doenças fornecendo maior qualidade de vida.

Os oncogenes relacionados ao NSCLC são os principais alvos terapêuticos na atualidade e ensaios clínicos bem estruturados tem mostrado a eficácia da terapia molecular alvo para esse tipo de câncer, permitindo sobrevida média de 9,7 meses¹².

Rearranjos no gene ALK estão presentes em 3% a 5% de todos os casos de NSCLC considerando uma população aleatória portadora desse tipo de câncer^{13,14}. Os cânceres com esse tipo de mutação define um subgrupo específico do NSCLC que tipicamente ocorre em pacientes jovens com ausência de histórico de tabagismo ou que consumiram poucos cigarros ao longo da vida^{15,16}.

A ativação das proteínas resultantes do rearranjo do gene ALK resulta em sinalizações intracelulares aberrantes e que induzem transformações oncogênicas por meio de inúmeras vias de sinalização molecular, dentre elas: PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT e RAS/ MEK/ERK¹⁷. Essas vias de sinalização intensifica a proliferação celular com mecanismos de regulação corrompidos, aumenta o tempo de vida das células e seu metabolismo, o que constitui a patogênese comum dos cânceres.

A superioridade do crizotinib comparado com o atual tratamento de primeira linha (quimioterapia baseada em platina) em pacientes com *non-squamous lung cancer ALK-positivo* é uma descoberta recente¹⁸.

O crizotinib é uma pequena molécula inibidora seletiva das enzimas ALK e da EGFR quinases¹⁹.

Esse fármaco foi aprovado por meio do programa de aceleração para aprovação pela *US Food and Drug Administration* (FDA) em 2011 com base nos achados de dois ensaios clínicos em fase inicial, os quais demonstraram prolongamento do período de sobrevida (6 a 10 meses) e altas taxas de resposta (50-57%) nos pacientes com NSCLC com ALK-positivo^{20,21}. No Brasil, o crizotinib está disponível desde 2016¹.

Em um estudo retrospectivo²² comparando taxas de sobrevivência entre um grupo de pacientes tratados com crizotinib e um grupo controle não tratado com crizotinib durante a fase 1 do ensaio clínico randomizado em um mesmo período, foi encontrados melhores resultados entre os pacientes tratados com o crizotinib.

Nas fases 1 e 2 do estudo PROFILE, o tratamento com crizotinib encontrou resposta tumoral ao fármaco em aproximadamente 60% dos pacientes com NSCLC ALK-positivo e progressão de sobrevida entre 7 a 10 meses. Na fase 3 de um estudo clínico randomizado envolvendo pacientes com NSCLC ALK-positivo em estágio avançado que receberam tratamento prévio com quimioterapia a base de platina, o crizotinib mostrou eficácia superior comparado com a quimioterapia de segunda linha tanto com pemetrexed, quanto com docetaxel¹⁸.

A fase 3 do ensaio clínico PROFILE nos pacientes com NSCLC ALK-positivo confirmou resultados vantajosos com o uso do crizotinib sobre a taxa de sobrevivência e aumento da resposta à terapia. No entanto, efeitos adversos leves ou graves foram frequentemente reportados: distúrbios gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia e constipação), distúrbios visuais e fadiga^{23,24}.

A média da progressão de sobrevida encontrada no estudo foi de 10,9 meses (intervalo de confiança de 95% [CI], 8,3 a 13,9) entre os participantes do grupo que receberam crizotinib, comparado com 7,0 meses (95% CI, 6,8 to 8,2) para o grupo que recebeu a quimioterapia (hazard ratio para sobrevida ou morte com crizotinib, 0,45; 95% CI, 0,35 to 0,60; $P < 0.001$)¹⁸.

Esse estudo mostrou a superioridade da terapia de primeira linha com crizotinib sobre a quimioterapia com pemetrexed associado à cisplatina ou carboplatina em pacientes com NSCLC ALK-positivo em estágio avançado e não tratado. O tratamento inicial com crizotinib promove prolongamento significativo da sobrevida comparado com a quimioterapia baseada em pemetrexed com cisplatina ou carboplatina. Esses resultados foram obtidos independente do tipo de platina utilizada durante o tratamento, o estado do paciente, a etnia ou ausência de metástases cerebral. O tratamento com crizotinib também está associado com elevada taxa de resposta do tumor ao tratamento e significativo grau de melhora nas atividades funcionais do paciente, redução dos sintomas principais associados ao câncer de pulmão (tosse, dispneia e dor torácica e fadiga) e ganho global na melhoria da qualidade de vida¹⁸.

DISCUSSÃO

Apesar de existir inúmeros marcadores para o câncer de pulmão, o uso de tecnologias para a detecção dos biomarcadores permanecem subutilizados na prática clínica²⁵. Testes para mutações no gene EGFR e rearranjos no gene ALK são feitos em laboratórios privados e, geralmente, custeados por empresas farmacêuticas que buscam resultados para novos medicamentos alvos-específicos. No sistema público de saúde não existem dados relativos a esses testes disponíveis, mas estima-se que menos de 30% dos adenocarcinomas de pulmão são testados para mutações no gene EGFR e somente em 1% dos casos é feito a pesquisa por rearranjos de ALK. Dentre as justificativas para esses baixos números encontram-se o a dificuldade de realização desses testes devido ao elevado custo, biópsias com pequenas amostras teciduais e limitação no acesso a medicamentos requeridos em caso de positividade dos testes.

CONCLUSÃO

Embora as tecnologias necessárias para o diagnósticos estejam disponíveis, o mesmo não ocorre em relação ao tratamento. Novas opções terapêuticas requerem longos períodos de análises até serem aprovadas pelos órgãos competentes. A última geração de agentes quimioterápicos está disponível, porém terapias com drogas alvo-específico e imunoterapias permanecem com arsenal disponível limitado. Os testes para mutação do gene EGFR e rearranjos de ALK estão mundialmente disponíveis, no entanto somente a primeira geração de medicamentos inibidoras do EGFR pode ser prescrita com facilidade, bem como a primeira geração de inibidores de ALK, nomeadamente o crizotinib.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- de Sá VK, Coelho JC, Capelozzi VL, et al: Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Lung Cancer: Targets and Therapy*. 2016;7 141–148.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – Rio de Janeiro: INCA, 2015.
- Monteiro CA, Cavalcante M, Moura C, Claro M, et al. Population-based evidence of a strong decline in the prevalence of smokers in Brazil (1989 – 2003). 2007;039073:527–34.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Global Adults Tobacco Survey Brazil 2008. 2010. Disponível em: www.inca.gov.br
- Tumors L, Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Cancer; 2015;10(9):1243–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395–409.
- Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5): 330–338.
- de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):311–320.
- dos Santos RS, Franceschini JP, Chate RC, et al. Do current lung cancer screening guidelines apply for populations with high prevalence of granulomatous disease? Results from the first Brazilian lung cancer screening trial (BRELT1). *Ann Thorac Surg*. 2016;101(2):481–486.
- Kanteti R, El-Hashani E, Dhanasingh I, Tretiakova M, Husain AN, Sharma S, Sharma J, Vokes EE, Salgia R: Role of PAX8 in the regulation of MET and RON receptor tyrosine kinases in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2014, 14:185.
- D Cortinovis, M Abbate, P Bidoli, et al: Targeted therapies and immunotherapy in non-small-cell lung cancer. *ecancer* 2016, 10:648 DOI: 10.3332/ecancer.2016.648
- Camidge DR, Bang Y-J, Kwak EL, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011–19.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4- ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
- Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Resource Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. 2007;1190–203.
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Journal of Clinical Oncology. Clinical Features and Outcome of Patients With Non – Small-Cell Lung Cancer Who Harbor EML4-ALK. 2009;27(26):4247–53.
- Blackhall FH, Peters S, Bubendorf L, Dafni U, Kerr KM, Hager H, et al. Journal of Clinical Oncology. Prevalence and Clinical Outcomes for Patients With ALK-Positive Resected Stage I to III Adenocarcinoma: Results From the European Thoracic Oncology Platform Lungscape Project. 2017;32(25).
- Steuer CE, Ramalingam SS: ALK-positive non-small cell lung cancer: Mechanisms of resistance and emerging treatment options. *Cancer* 2014, 120(16):2392–2402.

18. B.J. Solomon, et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer, *N. Engl. J. Med.* 371 (23) (2014) 2167–2177.
19. Chen X, Zhou J, Zhao J, Chen J, Ma S, Zhou J. Crizotinib overcomes hepatocyte growth factor-mediated resistance to gefitinib in EGFR -mutant non-small-cell lung cancer cells. 2013;1039–46.
20. Berge EM, Lu X, Maxson D, Baron AE, Gadgeel SM, Solomon BJ, Doebele RC, Varella-Garcia M, Camidge DR: Clinical benefit from pemetrexed before and after crizotinib exposure and from crizotinib before and after pemetrexed exposure in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2013, 14(6):636–643.
21. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010, 363(18):1693–1703.
22. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004–12.
23. Frampton JE: Crizotinib: a review of its use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive, advanced non-small cell lung cancer. *Drugs* 2013, 73(18):2031–2051.
24. Casaluze F, Sgambato A, Maione P, Rossi A, Ferrara C, Napolitano A, Palazzolo G, Ciardiello F, Gridelli C: ALK inhibitors: a new targeted therapy in the treatment of advanced NSCLC. *Target Oncol* 2013, 8(1):55–67.
25. Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA Jr, et al. Scientific advances in lung cancer 2015. *J Thorac Oncol.* 2016;11(5):613–638.