

Tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV). Segundo consenso de expertos. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). 2019

Treatment of Metastatic Lung Cancer (Stage IV). Second Expert Consensus. Colombian Association of Hematology Oncology (ACHO). 2019

► Aylen Vanessa Ospina¹, Ricardo Brugés², Mauricio Lema³, Gilberto de Lima Lopes Jr.⁴, Mariano Provencio⁵, Rodolfo Gómez⁶, Milton Lombana⁷, José Lobatón⁸, Andrés Yepes⁹, Diego Gómez Abreo¹⁰, Ricardo Duarte¹¹, Carlos Vargas¹², Luis Pino¹³, Jaime González¹⁴, Jesús Insuasty¹⁵, Ray Manneh Kopp¹⁶, Pedro Ramos¹⁷, Javier Godoy¹⁸, Álvaro Gómez¹⁹, Carlos Alberto Castro²⁰

¹ Médica, oncóloga clínica. ICCAL Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesora clínica, Universidad de los Andes (Bogotá).

² Médico, oncólogo clínico. Instituto Nacional de Cancerología - Hospital Universitario San Ignacio. Profesor asociado de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá).

³ Médico, hematooncólogo. Clínica de Oncología Astorga (Medellín).

⁴ MD, MBA, FAMS, director médico de programas internacionales y director asociado oncología global. Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami.

⁵ MD, oncólogo médico. Jefe del Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro - Universidad Autónoma de Madrid. Presidente del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GEP).

⁶ Médico, oncólogo clínico. IDC Las Américas (Medellín).

⁷ Médico, hematooncólogo. Clínica de Occidente (Cali).

⁸ Médico, hematooncólogo. IMAT Oncomédica (Montería).

⁹ Médico, oncólogo clínico. Clínica Vida Fundación (Medellín).

¹⁰ Médico, oncólogo clínico. Instituto de Cáncer, Hospital Internacional de Colombia (Bucaramanga).

¹¹ Médico, oncólogo clínico. Clínica Reina Sofía - Colsanitas (Bogotá).

¹² Médico, oncólogo clínico. Clínica El Country (Bogotá).

¹³ Médico, hematooncólogo. Hospital Militar Central, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá).

¹⁴ Médico, hematooncólogo. Oncólogos de Occidente (Manizales, Armenia, Pereira).

¹⁵ Médico, oncólogo clínico. Profesor del Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga).

¹⁶ Médico, oncólogo clínico. Sociedad de Hematología y Oncología del Cesar - Clínica Porto Azul (Valledupar, Barranquilla).

¹⁷ Médico, oncólogo clínico. Oncocare - Sanitas EPS (Bogotá).

¹⁸ Médico, hematooncólogo. Clínica de Marly (Bogotá).

¹⁹ Médico, hematooncólogo. Hematooncólogos - Instituto de Oncología (Cali).

²⁰ Médico, epidemiólogo. SILES Consultores, Investigación y Educación en Salud. Profesor asistente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

Resumen

Introducción: el cáncer de pulmón representa una de las patologías oncológicas más frecuentes, con una incidencia del 11,6% y una mortalidad del 18,4%^{1,2}. Durante los últimos años han surgido nuevas tecnologías en el tratamiento de este tipo de cáncer que han impactado positivamente la supervivencia de los pacientes³. Como alternativa a una guía de práctica clínica, los consensos de expertos son una herramienta para generar documentos a fin de orientar y unificar la práctica médica.

Métodos: se llevó a cabo el segundo consenso formal de expertos constituido por 17 oncólogos de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología de las principales ciudades e instituciones del país. Se realizó en cuatro momentos: donde se calificaron preguntas estructuradas por el grupo desarrollador que al final fueron consensuadas en una reunión presencial (nominal).

Resultados: se construyeron y calificaron 35 preguntas sobre el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico (estadio IV), con sus respectivas sugerencias basadas en la experticia y evidencia disponible reconocidas nacional e internacionalmente, teniendo en cuenta el contexto y regulación del sistema de salud colombiano.

Palabras clave (DeCS): neoplasias pulmonares, carcinoma de pulmón de célula no pequeña, tratamiento.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Aylen Vanessa Ospina. Correo electrónico: avospina@hotmail.com

Introducción

Según Globocan, la incidencia de cáncer fue de 18,1 millones de casos, y, de estos, la mortalidad fue del 50% para 2018. Este aumento se relacionó directamente con el cambio de las características demográficas y de los factores de riesgo que se asocian con aspectos sociales y económicos². El cáncer de pulmón (CP) representa una de las patologías oncológicas más frecuentes, con una incidencia del 11,6% y una mortalidad del 18,4%, por encima del cáncer de seno y del cáncer de origen gastrointestinal^{1,2}.

A nivel mundial la literatura refiere que es más frecuente en hombres que en mujeres, y su prevalencia se incrementa después de la sexta década de la vida. La tasa de supervivencia a un año se ha estimado en el 44%; y a cinco años, en el 17%, lo cual depende de múltiples factores, como el diagnóstico temprano, las condiciones del paciente y las características propias del tumor (clasificación, estadio y metástasis, entre otras)⁴. Para el caso del CP en estadios IA y IB, se han estimado tasas de supervivencia a cinco años del 49%; para los estadios IIA y IIB, entre el 30% y el 31%; sin embargo, cuando hay presencia de metástasis (estadio IV), la supervivencia disminuye al 1% a cinco años⁵. Para Latinoamérica, de acuerdo con Globocan, la mediana de la tasa de mortalidad fue de 6,6 (rango intercuartílico: 4,3-9,3) por cada 100 mil habitantes, siendo Argentina y Cuba los países con mayor mortalidad (21,6 y 20,8, respectivamente)⁶. Los valores son similares a los datos mundiales con una incidencia de 21,6 por cada 100 mil habitantes y una mortalidad de 20,4 por cada 100 mil habitantes. En Colombia, el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres, conforme con la cuenta de alto costo del Ministerio de Salud y Protección Social (Minsalud) y del Instituto Nacional de Cancerología, que reportaron 3.044 casos incidentes en hombres y 1.983 en mujeres, con un incremento aproximado del 27% entre 2000 y 2011⁷⁻⁹. Estos valores resaltan la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno, para iniciar manejo integral temprano y acrecentar la supervivencia de estos pacientes^{1,4}.

Durante los últimos años han surgido nuevas tecnologías para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón que han aumentado considerablemente la supervivencia de los pacientes y han cambiado el panorama de esta enfermedad³, lo cual obliga a los profesionales en oncología al conocimiento y adecuado manejo de estos tratamientos, teniendo en cuenta la mejor evidencia científica, el contexto local y, adicionalmente, las regulaciones de los entes gubernamentales del país en relación con su registro y permiso de comercialización, como también sus especificaciones sobre las indicaciones de uso.

Estos avances se han enfocado en la fisiopatología y caracterización desde lo molecular y el estímulo del sistema inmune, lo que ha permitido dirigir las terapias a mutaciones específicas, dentro de las que se encuentran el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el protooncogén

B-raf (B-RAF), el oncogén de fusión de linfoma anaplásico (ALK), el oncogén ROS³, y contar también con el surgimiento de la inmunoterapia.

Es imprescindible considerar los altos costos de estas nuevas terapias, que difieren considerablemente en cada país, lo cual hace necesario que las decisiones terapéuticas sean homogéneas, basadas en la mejor evidencia, y que no se generen gastos innecesarios para garantizar la sostenibilidad del sistema de salud, esto sin vulnerar la autonomía médica apoyada en el mejor juicio clínico y en la literatura científica de calidad.

A nivel mundial, la realización de guías de práctica clínica (GPC) y el uso de protocolos estandarizados mejoran claramente el abordaje de las patologías, pues orientan a partir de la mejor evidencia las conductas para cualquier decisión clínica. No obstante, el conocimiento y la adherencia a estos documentos no ha sido el esperado, por la falta de divulgación, por la dificultad para mantenerlos actualizados al mismo tiempo del avance de la medicina y, en ocasiones, por su extensión. De acuerdo con ello, surgen alternativas como los consensos de expertos¹⁰, que no pretenden reemplazar los ejercicios metodológicos de la guías de práctica clínica como mejor evidencia, pero involucran dos aspectos fundamentales en la práctica clínica: primero, consideran la relevancia del contexto de cada país, donde los entes regulatorios varían en cuanto a la aprobación y disponibilidad de tecnologías, así como las barreras de acceso propias de los sistemas de salud. Y segundo, permiten la participación de sociedades científicas a través de expertos representativos, que conocen de primera mano las características de la atención de los pacientes y las condiciones para inicio y mantenimiento de los tratamientos.

En este orden de ideas, la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO), con la intención de orientar y facilitar la práctica clínica apoyando lo descrito en las GPC, conforme con la disponibilidad de tecnologías a nivel mundial y fundamentada en estudios clínicos actualizados, desarrolló este manuscrito como una alternativa asequible para profesionales de la salud, esperando mejorar la homogeneización de las conductas médicas, a partir de la práctica de la 'vida real'.

El consenso ofrece una serie de sugerencias basadas en la revisión de evidencia científica para apoyar la práctica clínica, el cual podrá ser utilizado como un documento guía para la toma de decisiones clínicas^{4,11}. Este trabajo es una iniciativa científica, no regulatoria, resultado de la experiencia en vida real de un grupo de expertos de la ACHO, donde se recomiendan tratamientos e indicaciones apoyadas por estudios clínicos reconocidos de alta calidad y que están incluidos en guías de manejo de oncología certificados internacionalmente y aprobados por agencias regulatorias internacionales prestigiosas.

Consideraciones

Teniendo en cuenta las características del sistema de salud del país y las disposiciones regulatorias para la utilización de tecnologías para la salud, el uso de las terapias que se

mencionan en este consenso está sujeto a la disponibilidad, indicación y aprobación para su comercialización por los entes encargados. Por esto, los pacientes deberán recibir los tratamientos aprobados en Colombia por el Invima.

En este consenso se presentan algunas recomendaciones que aún no tienen aprobación por el Invima (identificadas con el símbolo *); sin embargo, tienen respaldo científico de alta calidad y están incluidas en guías de manejo reconocidas, además de estar aprobadas por agencias regulatorias internacionales. Es importante aclarar que estas sugerencias deben ser implementadas a medida que obtengan su respectivo registro en Colombia. Mientras tanto deben utilizarse las terapias disponibles y aprobadas en el contexto nacional. Con esta versión 2019, se espera actualizar lo realizado en 2018, pretendiendo poner a disposición sugerencias según las nuevas publicaciones y lo socializado en los diferentes eventos académicos más relevantes en este tema divulgados durante el último año.

Conforme con lo anterior, el objetivo de este consenso es actualizar y consensuar por común acuerdo de expertos recomendaciones para el manejo del cáncer de pulmón metastásico (estadio IV), teniendo en cuenta el contexto colombiano, con el fin de orientar la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

Métodos

Se llevó a cabo un consenso formal de expertos, donde participaron 17 oncólogos, miembros de la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, 2019. Los

participantes provenían de 10 ciudades de Colombia: Bogotá, Armenia, Bucaramanga, Medellín, Manizales, Cali, Pereira, Barranquilla, Montería y Valledupar. El consenso fue liderado por un grupo desarrollador que definió las preguntas y opciones de acuerdo con una revisión de aspectos que se consideraron relevantes para la toma de decisiones en el tratamiento de cáncer de pulmón metastásico. Adicionalmente, el director médico de programas internacionales y director asociado de oncología global del Sylvester Comprehensive Cancer Center y de la Universidad de Miami, y el presidente del Grupo Español de Cáncer de Pulmón participaron en la construcción de este manuscrito.

La población colombiana, objeto de este consenso y a quien se espera impactar con los resultados, la componen: oncólogos y hematooncólogos, entes gubernamentales, aseguradores, profesionales de ciencias de la salud y administrativos que tengan vínculo directo con el tratamiento de cáncer de pulmón.

Procedimiento

El consenso se desarrolló en cuatro momentos (figura 1).

Momento 1: se llevó a cabo según la literatura propuesta por el grupo desarrollador, que por común acuerdo los expertos consideraron relevante para orientar la práctica clínica actual; de la misma forma, se incluyeron los resultados de los estudios presentados en los congresos y eventos académicos más destacados del año en curso, como el de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la American Association for Cancer Research (AACR). Se revisó la información

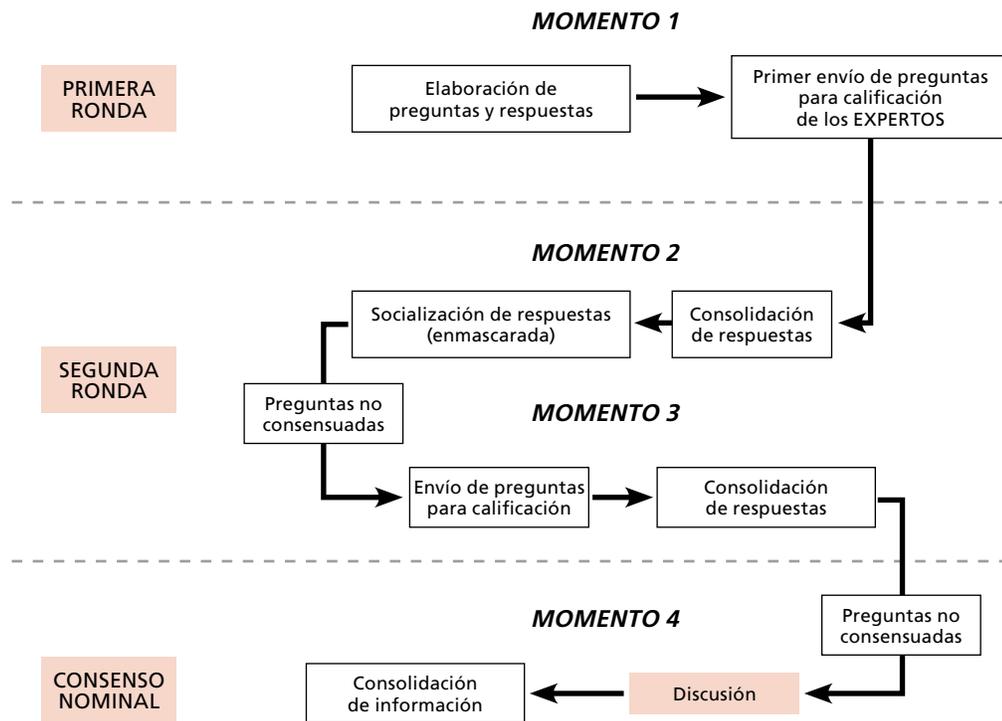


Figura 1. Desarrollo del consenso

del consenso efectuado en 2018⁴ y se elaboraron 24 nuevas preguntas, con múltiples opciones de respuesta basadas en las actualizaciones de tratamiento del cáncer de pulmón metastásico generadas durante el último año. Se mantuvieron 11 preguntas de la versión anterior sin cambios. Esta información fue socializada en una primera reunión con los expertos para definir la metodología de trabajo. La calificación de las opciones de respuesta fue valorada utilizando una escala de 1 a 9, donde 1 se definió como extremadamente inapropiado, un manejo no usado o no sugerido; y 9, como extremadamente apropiado, manejo de primera línea o sugerido. De acuerdo con esto, se construyó el formulario que fue enviado a los expertos.

Momento 2: una vez se recibieron los formularios diligenciados por parte de los expertos, la información se analizó, definiendo consensos en las calificaciones con medianas de: 1 a 3 con rangos intercuartílicos (RIQ) entre 1 y 3, y de 7 a 9 con RIQ entre 7 y 9. Las preguntas y respuestas no consensuadas fueron enviadas de nuevo a los expertos de manera enmascarada, con el fin de revisar las calificaciones de los demás expertos sin identificar a cada uno de ellos.

Momento 3: posterior al retorno de las calificaciones de la segunda ronda por parte de los expertos, la información fue consolidada y se estructuró un informe para el consenso nominal, donde se presentaron las preguntas y respuestas que no se consensuaron ni en primera ni en segunda ronda.

Momento 4: se llevó a cabo una reunión virtual, con la presencia del grupo desarrollador y los expertos, donde se discutieron las preguntas y respuestas no consensuadas, logrando el documento que se expone a continuación.

Resultados

Se estructuraron y calificaron 24 nuevas preguntas sobre el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico (estadio IV), las cuales fueron llevadas a primera y segunda ronda; y, posteriormente, a discusión final. Se mantuvieron 11 preguntas de la versión anterior sin cambios. En este consenso participaron 17 oncólogos clínicos pertenecientes a la ACHO. Como resultado de este consenso, se presentan a continuación las 35 preguntas con sus respectivas respuestas. El orden de descripción de las recomendaciones se presenta en forma jerárquica conforme con la preferencia de los expertos basada en la evidencia.

Preguntas

1. En pacientes con CPCNP metastásico, ¿cuáles son las pruebas diagnósticas moleculares y de inmunohistoquímica que se deben realizar para definir tratamiento oncológico de primera línea?

- Se recomienda determinar PD-L1 por inmunohistoquímica en todos los pacientes con adenocarcinomas y carcinomas escamocelulares¹²⁻¹⁸.

- En pacientes no fumadores con carcinomas escamocelulares y en todos los pacientes con adenocarcinomas, se aconseja establecer EGFR, ALK, ROS1¹⁶⁻²¹.

Para la determinación de mutación de B-RAF y otras, no se sugiere realizarlas de forma sistemática, dada su baja frecuencia y ausencia de terapia sistémica específica efectiva aprobada en el país. Sin embargo, se consideró que, si estas son solicitadas, deben efectuarse secuencialmente después de descartar las mutaciones más frecuentes.

2. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre mutación EGFR posterior al tercer/cuarto ciclo de quimioterapia, y en evaluación de respuesta en imágenes se evidencia enfermedad estable o respuesta parcial, ¿cuál es la mejor conducta?

- Se recomienda completar 4-6 ciclos de quimioterapia, e iniciar secuencialmente anti-EGFR.
- Interrumpir quimioterapia e iniciar tratamiento con anti-EGFR, con o sin antiangiogénico o anti-EGFR con quimioterapia, según el perfil de toxicidad tolerable por el paciente.
- Continuar con quimioterapia hasta progresión, solo en casos de buena respuesta inicial a la quimioterapia²²⁻²⁴.

3. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre mutación EGFR posterior al tercer ciclo, y en evaluación de respuesta en imágenes se evidencia enfermedad en progresión, ¿cuál sería la mejor conducta?

- Se aconseja interrumpir el tratamiento con quimioterapia e iniciar medicamento anti-EGFR^{22,25-40}.

4. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos, en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre rearrreglo de ALK posterior al tercer ciclo de quimioterapia, y se evidencia en imágenes enfermedad estable o respuesta parcial, ¿cuál es la mejor conducta?

- Se sugiere interrumpir quimioterapia e iniciar terapia blanco dirigida.
- Se recomienda completar quimioterapia de 4-6 ciclos, e iniciar terapia blanco dirigida.

En caso de que el paciente presente una buena respuesta y tolerancia al tratamiento, se considera que se puede continuar el tratamiento con quimioterapia hasta la progresión, haciendo adecuado seguimiento a este⁴¹⁻⁴⁶.

5. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con EGFR, ALK, ROS1 y PD-L1 desconocidos,

en quienes se inició tratamiento con quimioterapia citotóxica y se descubre rearrreglo de ALK durante quimioterapia, y se evidencia enfermedad en progresión, ¿cuál es la mejor conducta?

- Se recomienda interrumpir tratamiento de quimioterapia, e iniciar tratamiento blanco dirigido^{40,42,47}.

6. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, sin compromiso cerebral ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

- Se indica el uso de los siguientes medicamentos^{25,26,28,30,36,39,48-50}:
- Osimertinib
- Gefitinib, más platino y pemetrexed*
- Dacomitinib*
- Erlotinib más ramucirumab*
- Erlotinib más bevacizumab
- Afatinib
- Erlotinib
- Gefitinib

7. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, con compromiso cerebral ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

- Se aconseja como primera opción de tratamiento el osimertinib; no obstante, también se puede considerar el uso de otras terapias aceptables, como afatinib, gefitinib, erlotinib, gefitinib más platino más pemetrexed* o erlotinib más bevacizumab^{25,26,28,30,36,39,44,51-55}.

8. En pacientes con cáncer de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, en progresión durante tratamiento blanco dirigido de primera línea, ¿cuándo se debería realizar nueva biopsia para definir manejo sistémico por seguir?

- Se sugiere siempre ante progresión tumoral durante tratamiento anti-EGFR hacer nueva biopsia para estudio de resistencia y definir siguiente línea de tratamiento.
- Se debe considerar siempre tomar biopsia líquida y correlacionar con biopsia de tejido^{29,30}.

9. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2, en progresión tumoral durante manejo con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Se recomienda continuar con afatinib, o gefitinib, o erlotinib en pacientes con progresión lenta y asintomática.
- En el caso de que exista una mutación T790, se sugiere cambiar el tratamiento a osimertinib como segunda línea. Y si la mutación T790 es negativa, considerar el cambio de tratamiento a quimioterapia en pacientes con progresión sintomática o múltiple.

- Es importante considerar siempre la terapia local para las lesiones oligometastásicas⁵⁶⁻⁶⁰.

10. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2, en progresión tumoral asintomática oligometastásica durante tratamiento con osimertinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Se aconseja continuar con osimertinib y siempre ofrecer control local⁵⁶.
Se debe tener en cuenta que, si el paciente presenta una progresión tumoral sistémica múltiple, se debe suspender osimertinib, e iniciar quimioterapia más control local con radioterapia estereotáxica o cirugía^{61,62}.

11. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2, en progresión tumoral sintomática oligometastásica cerebral exclusiva durante manejo con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda considerar como primera opción el inicio de osimertinib en mutación T790 positiva más la administración de terapia local.
- Se considera como opción razonable en progresión cerebral exclusiva lenta y enfermedad oligometastásica continuar afatinib, gefitinib o erlotinib, más la administración de terapia local.
- No se recomienda administrar quimioterapia en este escenario³¹⁻³⁶.

12. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2, en progresión tumoral sintomática o metástasis cerebrales múltiples durante manejo con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Se sugiere considerar el uso de osimertinib como segunda línea de tratamiento si la mutación T790 es positiva y la administración de terapia local.
- En caso de que el paciente se encuentre en adecuado estado clínico y funcional, cambiar el manejo sistémico a quimioterapia si la mutación T790 es negativa.
- Siempre se debe considerar la administración de terapia local.
- No se recomienda continuar afatinib, gefitinib o erlotinib^{56-59,63-70}.

13. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2, en progresión cerebral exclusiva sintomática durante tratamiento con osimertinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Se aconseja continuar con osimertinib y administrar control local^{56,63,64}.

Sin embargo, si el paciente presenta una progresión tumoral sistémica múltiple, se recomienda suspender osimertinib e iniciar quimioterapia, o quimioterapia más atezolizumab con bevacizumab* más control local⁶¹.

14. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2, en progresión múltiple sintomática, durante manejo con osimertinib, ¿cuál sería el tratamiento de elección?

- Suspender osimertinib e iniciar quimioterapia citotóxica basada en platino⁶¹.
- Se recomienda el uso de terapia local para lesiones sintomáticas^{63,64}.
- Se debe tener en cuenta como otra alternativa la suspensión del osimertinib y considerar el inicio con quimioterapia basada en platino, más atezolizumab* con bevacizumab⁶².

15. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2 y enfermedad en progresión oligometastásica no cerebral durante manejo con erlotinib, afatinib o gefitinib, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se aconseja continuar tratamiento con afatinib, gefitinib o erlotinib, más terapia local en pacientes con enfermedad oligometastásica.
- Se debe considerar el inicio de tratamiento con osimertinib en presencia de mutación T790 y concomitantemente el uso de terapia local.
- El cambio de manejo sistémico a quimioterapia se considera como una opción razonable si la mutación T790 es negativa y si el paciente se encuentra sintomático con adecuado estado clínico y funcional. Adicionalmente, se sugiere administrar terapia local^{27-30,62}.

16. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con mutaciones activadoras de EGFR, ECOG 0-2 y enfermedad en progresión múltiple sintomática durante manejo con erlotinib, afatinib o gefitinib con lesiones metastásicas múltiples no cerebrales, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda iniciar tratamiento con osimertinib si el paciente presenta la mutación T790⁵⁹.
- Se considera como una opción razonable iniciar quimioterapia o quimioterapia más bevacizumab y atezolizumab* si la mutación T790 es negativa⁶².
- No se aconseja continuar con erlotinib, afatinib o gefitinib en este tipo de escenarios clínicos²⁸⁻³⁰.

17. En pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón, con metástasis cerebrales, con mutaciones activadoras de EGFR y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

- Se indica como primera opción de tratamiento el uso del

osimertinib; no obstante, puede considerarse también el uso de: afatinib, gefitinib, erlotinib^{25,26,30,44,56,63,64,71}.

Es importante mencionar que la determinación de EGFR se realiza en los pacientes no fumadores.

18. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con rearrreglo ALK y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de primera línea?

- Se recomienda iniciar tratamiento con alectinib*, ceritinib* o crizotinib⁴¹⁻⁴⁴.
- No se considera pertinente administrar quimioterapia citotóxica⁴¹⁻⁴⁴.

19. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con rearrreglo ROS1 y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se aconseja iniciar tratamiento con crizotinib* o ceritinib*^{1,72-75}.
- Administrar quimioterapia si no hay disponibilidad de terapia blanco dirigida es una opción razonable^{76,77}.

20. En pacientes con carcinoma de pulmón metastásico, con mutación de B-RAF y ECOG 0-2, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda iniciar tratamiento con dabrafenib más trametinib*^{78,79}.
- Considerar el uso de quimioterapia basada en platino^{77,80}.

21. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 menor del 1%, estudios EGFR y ALK negativos, ¿cuál es el tratamiento de elección de primera línea?

- Se sugiere quimioterapia basada en platino, más pemetrexed y pembrolizumab⁸¹.
- Se recomienda el uso de atezolizumab*, más quimioterapia con paclitaxel-platino con o sin bevacizumab^{62,82}.
- La combinación de quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab se debe considerar si existe contraindicación para inmunoterapia⁶¹.
- No se aconseja el uso de pembrolizumab monoagente en pacientes con PD-L1 negativo⁶¹.

22. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 entre el 1% y el 49%, estudios EGFR y ALK negativos, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

- Se recomienda administrar quimioterapia basada en platino, más pemetrexed y pembrolizumab⁸¹.
- Se puede considerar el uso de atezolizumab*, más quimioterapia con paclitaxel-platino con o sin bevacizumab^{62,82,83}.
- Se sugiere iniciar quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab si existe contraindicación para inmunoterapia⁶¹.

- Se puede considerar el uso de pembrolizumab monoagente* en pacientes con estado funcional limítrofe que no puedan tolerar o no hayan tolerado el tratamiento combinado con quimioterapia⁸⁴.

23. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 mayor del 50%, estudios EGFR y ALK negativos, ¿cuál es el tratamiento de elección en primera línea?

- Se recomienda iniciar tratamiento con pembrolizumab monoagente⁸⁵.
- Se aconseja administrar quimioterapia más pembrolizumab en pacientes sintomáticos que requieran respuesta tumoral rápida⁸⁶.
- Se sugiere considerar manejo con atezolizumab*, más quimioterapia basada en platino, más paclitaxel con o sin bevacizumab⁶².

En los casos donde exista alguna contraindicación para la administración de inmunoterapia, considerar administrar quimioterapia basada en platino con o sin bevacizumab⁸⁷.

24. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 desconocido o negativo, estudios EGFR y ALK negativos, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino en primera línea con enfermedad estable en imágenes, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se recomienda mantenimiento con cualquiera de los siguientes esquemas:
 - Pemetrexed
 - Bevacizumab
 - Pemetrexed más bevacizumab
- No se aconseja mantenimiento con gemcitabina.
- No se considera la observación como una alternativa adecuada, teniendo en cuenta la disponibilidad de terapias de segunda línea que han demostrado un impacto positivo en la supervivencia de estos pacientes⁸⁸⁻⁹⁰.

25. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 mayor del 1%, estudios EGFR y ALK negativos, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino sin inmunoterapia y que en imágenes presentan enfermedad en progresión confirmada, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se aconseja administrar inmunoterapia en segunda línea con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab*^{12,91,92}.
- Se considera administrar quimioterapia con o sin antiangiogénico (bevacizumab/ramucirumab*) si existe alguna contraindicación para inmunoterapia o si no son pacientes candidatos para inmunoterapia^{61,77,90,93-95}.
- Se recomienda administrar docetaxel más nintedanib en pacientes rápidos progresores, definidos como aquellos

pacientes que manifiestan progresión tumoral dentro de los nueve meses después de iniciar la primera línea de tratamiento⁹⁶.

26. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, independiente del PD-L1, estudios EGFR y ALK negativos, que han recibido quimioterapia basada en platino más inmunoterapia en primera línea y manifiestan enfermedad en progresión múltiple sintomática, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se recomienda administrar quimioterapia con o sin antiangiogénico (bevacizumab/ramucirumab*)⁹⁷⁻¹⁰⁰.
- Se aconseja administrar nintedanib más docetaxel en pacientes rápidos progresores, definidos como aquellos pacientes que presentan progresión tumoral dentro de los nueve meses después de iniciar la primera línea de tratamiento⁹⁶.
- No se sugiere continuar tratamiento con inmunoterapia.

27. En pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 menor del 1%, estudios EGFR y ALK negativos, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino sin inmunoterapia y manifiestan enfermedad en progresión, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se recomienda iniciar nivolumab o atezolizumab* en el paciente candidato a inmunoterapia, con progresión lenta y asintomático.
- Se aconseja iniciar docetaxel más nintedanib para rápidos progresores, definidos como aquellos pacientes que presentan progresión tumoral dentro de los nueve meses después de iniciar la primera línea de tratamiento.
- Se debe considerar como otra alternativa la administración de quimioterapia con o sin antiangiogénico (bevacizumab/ramucirumab*)^{12,76,92,94-96}.

28. En pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 menor del 1%, ¿cuál es el tratamiento de elección de primera línea?

- Se sugiere iniciar quimioterapia basada en platino, más taxano, más pembrolizumab.
- Se recomienda quimioterapia basada en platino si no puede recibir inmunoterapia.
- No se aconseja el uso de pembrolizumab monoagente en pacientes con PD-L1 negativo¹⁰¹.

29. En pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 entre el 1% y el 49%, ¿cuál es el tratamiento de elección de primera línea?

- Se recomienda iniciar quimioterapia basada en platino, más taxano, más pembrolizumab^{101,102}.

- Se debe considerar quimioterapia basada en platino si no puede recibir inmunoterapia^{101,102}.
- Se puede sugerir el uso de pembrolizumab monoagente* en pacientes con estado funcional limitrofe que no pueden tolerar o no hayan tolerado el tratamiento combinado con quimioterapia^{101,102}.

30. En pacientes con carcinoma escamocelular de pulmón metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 mayor del 50%, ¿cuál es el tratamiento de elección de primera línea?

- Se aconseja iniciar pembrolizumab monoagente^{85,86}.
- Considerar quimioterapia basada en platino, más taxano y pembrolizumab en pacientes en que se desee rápida respuesta tumoral^{85,86}.
- Se recomienda quimioterapia basada en platino si no puede recibir inmunoterapia.

31. En pacientes con carcinoma escamocelular metastásico, ECOG 0-2, independiente de PD-L1, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino, con enfermedad estable en imágenes, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Se sugiere mantener observación como manejo de elección.
- No se recomienda administrar cimavax, pues la evidencia no es sólida y no está incluido en ninguna guía de práctica clínica. De la misma forma, no se aconseja mantenimiento con quimioterapia (gemcitabina-docetaxel), pues tampoco hay evidencia que soporte su efectividad en el aumento de la supervivencia global^{88,90,103}.

32. En pacientes con carcinoma escamocelular metastásico, ECOG 0-2, PD-L1 mayor del 1%, que han recibido de 4 a 6 ciclos de quimioterapia basada en platino, con enfermedad en progresión, ¿cuál es el tratamiento de elección en segunda línea?

- Se sugiere iniciar tratamiento de segunda línea con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab*.
- Se debe considerar tratamiento con quimioterapia con o sin ramucirumab* en pacientes que tengan alguna contraindicación para inmunoterapia o que no sean candidatos para esta^{12,76,77,92,94,95,98,99,104}.

33. En pacientes con cáncer de pulmón metastásico (adenocarcinoma o escamocelular) en manejo con quimioterapia más inmunoterapia con progresión oligometastásica, lenta, asintomática, ¿cuál es el tratamiento de elección?

- Continuar el tratamiento con inmunoterapia y ofrecer manejo local con radioterapia estereotáxica o cirugía¹⁰⁵.

34. En pacientes con cáncer de pulmón metastásico (adenocarcinoma o escamocelular) que no han tenido toxicidad ni progresión, ¿cuál es el tiempo de duración óptimo del tratamiento con inmunoterapia?

- Se recomienda administrar el tratamiento con inmunoterapia por un período mínimo de dos años. Después de este tiempo, revalorar cada caso para definir pertinencia de continuidad versus suspensión según estado clínico y respuesta tumoral¹⁰⁶.

35. ¿Cuál es la primera línea de elección para el tratamiento del cáncer de pulmón de célula pequeña avanzado?

- Se sugiere administrar atezolizumab*, más carboplatino y etopósido. Si el paciente no puede recibir inmunoterapia, iniciar platino más etopósido¹⁰⁷.

Glosario

- CPCNP:** cáncer de pulmón de célula no pequeña.
EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico¹⁰⁸.
ALK: proteína quinasa de linfoma anaplásico¹⁰⁸.
ROS1: receptor tirosina quinasa¹⁰⁹.
PD-L1: ligando de proteína de muerte celular programada¹¹⁰.
B-RAF: mediador de vía de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK)¹¹¹.
Mutación T790: mutación específica del gen EGFR sensible a osimertinib¹⁰⁸.
ECOG: escala de calidad de vida en pacientes con cáncer del Eastern Cooperative Oncology Group¹¹².
SLP: supervivencia libre de progresión.

Referencias

- Arrieta O, Guzmán-de Alba E, López LF, Acosta-Espinoza A, Latorre-Alexander J, Meza JF, et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Revista de Investigación Clínica*. 2013;5(S1):5-84.
- UICC. New Global Cancer Data: Globocan 2018 [internet]. EE. UU.; 2018. Disponible en: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- Gettinger S. Immunotherapy of advanced non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibition. EE. UU.: UpToDate; 2018.
- Ospina AV, Brugés R, Lema M, De Lima Lopes Jr. G, Gómez, G, et al. Tratamiento de cáncer de pulmón metastásico (estadio IV) de célula no pequeña. Consenso de expertos, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (ACHO). *Rev Col Hem Onc*. 2018;5(1):61-71.
- American Cancer Society (ACS). Cáncer de pulmón de células no pequeñas: estadísticas [internet]. EE. UU.: Cancer.net; 2017. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmon-de-celulas-no-pequeñas-estadísticas>.
- World Health Organization. Cancer today, incidence and mortality of lung cancer [internet]. WHO; 2019. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
- Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Guía para profesionales de la salud [internet]. Colombia; 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/repositorio/forms/allitems.aspx?rootfolder=/gpc_sites/repositorio/conv_563/gpc_c_pulmon&folderctid=0x012000f43cfd8d8154047b4b4b9b88e72b8b7&view=%7Bc81f0233-558c-49af-a456-55fa1462ce27%7D
- Instituto Nacional de Cancerología (INC). Análisis de situación del cáncer en Colombia 2015 [internet]. Colombia; 2015. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwiV96a48fXbAhW0v1MKHSb-DIYQFggnMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.cancer.gov.co%2FSituacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf&usq=AOvVaw17RZT_CxhHpz3dbWC_tzQ6
- CDAC-FCDEDA. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer de pulmón [internet]. Colombia; 2018. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=21&ved=0ahUKEwibu-blgO3aAhWC7FMKHSsDA9U4ChAWCFcwCg&url=https%3A%2F%2Fcuentadealcosto.org%2Fsite%2Fimagenes%2FIndicadores_de_gestion_del_riesgo_en_pacientes_con_Cancer_de_Pulmon.pdf&usq=AOvVaw38adFfKjX8glkn-GmDcnm
- Asua Batarrita J. Entre el consenso y la evidencia científica. *Gaceta Sanitaria*. 2005;19:65-70.
- Alva Díaz C, García-Mostajo JA, Gil-Olivares F, Timana R, Pimentel P, Canelo-Aybar C. Guías de práctica clínica: evolución, metodología de elaboración y definiciones actuales. *Acta Médica Peruana*. 2017;34:317-22.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (Keynote-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debievre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
- Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311(19):1998-2006.
- Leighl NB, Rehtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-9.
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(6):828-60.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):863-70.
- Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, Alden RS, O'Connell A, Feeney N, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(8):1014-22.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46.
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. 2013;8(7):823-59.
- Wu YL, Sequist LV, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. EGFR mutation detection in circulating cell-free DNA of lung adenocarcinoma patients: analysis of LUX-Lung 3 and 6. *Br J Cancer*. 2017;116(2):175-85.
- Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):3002-11.
- Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, Curescu S, Sakalauska R, Manikhas GM, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4113-20.
- Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-9.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of

- erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (Optimal, CTONG-0802). *Ann Oncol.* 2015;26(9):1877-83.
26. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (Eurtac): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
 27. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, Ensure study. *Ann Oncol.* 2015;26(9):1883-9.
 28. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57.
 29. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2866-74.
 30. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):121-8.
 31. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* 2013;24(1):54-9.
 32. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2380-8.
 33. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. *Oncologist.* 2012;17(6):863-70.
 34. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):528-38.
 35. Wu YL, Zhou C, Hu C-P, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2013;31(15 suppl):8016.
 36. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-34.
 37. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS, et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-50.
 38. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3335-41.
 39. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-22.
 40. FDA. Approved Drug Products, June 2018 [internet]. EE. UU.; 2018. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=reportsSearch.process>
 41. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10089):29-39.
 42. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(9):829-38.
 43. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77.
 44. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (Ascend-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017;389(10072):917-29.
 45. Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al. Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX Study. *J Thorac Oncol.* 2019;14(7):1233-43.
 46. Zhou Y, Lu S, Kim T, Reungwetwattana J, Zhou Y, Zhang J, et al. Primary results of Alesia: a randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advance [internet]. Alemania: ESMO 2018 Congress; 2018. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/Primary-results-of-ALESIA-A-randomised-phase-III-open-label-study-of-alectinib-vs-crizotinib-in-Asian-patients-with-treatment-naive-ALK-advanced-NSCLC>
 47. Ou SH, Janne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25(2):415-22.
 48. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
 49. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2244-50.
 50. Noronha V, Patil VM, Joshi A, Menon N, Chougule A, Mahajan A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *J Clin Oncol.* 2019;Jco1901154.
 51. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, Hatano K, Nagano O, Itakura M, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy

- for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2013;82(2):282-7.
52. Grommes C, Oxnard GR, Kris MG, Miller VA, Pao W, Holodny AI, et al. "Pulsatile" high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Neuro Oncol*. 2011;13(12):1364-9.
 53. Gerber NK, Yamada Y, Rimner A, Shi W, Riely GJ, Beal K, et al. Erlotinib versus radiation therapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(2):322-9.
 54. Magnuson WJ, Yeung JT, Guilloid PD, Gettinger SN, Yu JB, Chiang VL. Impact of deferring radiation therapy in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer who develop brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(2):673-9.
 55. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS response to osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;Jco2018783118.
 56. Nishie K, Kawaguchi T, Tamiya A, Mimori T, Takeuchi N, Matsuda Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors beyond progressive disease: a retrospective analysis for Japanese patients with activating EGFR mutations. *J Thorac Oncol*. 2012;7(11):1722-7.
 57. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1689-99.
 58. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (Impress): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):990-8.
 59. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA study phase II extension component. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1288-96.
 60. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res*. 2007;13(17):5150-5.
 61. NCCN-CPGI. Non-small cell lung cancer [internet]. EE. UU.; 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 62. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-301.
 63. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-72.
 64. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):427-34.
 65. Zhou L, He J, Xiong W, Liu Y, Xiang J, Yu Q, et al. Impact of whole brain radiation therapy on CSF penetration ability of icotinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients with brain metastases: results of phase I dose-escalation study. *Lung Cancer*. 2016;96:93-100.
 66. Zeng YD, Liao H, Qin T, Zhang L, Wei WD, Liang JZ, et al. Blood-brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy. *Oncotarget*. 2015;6(10):8366-76.
 67. Deng Y, Feng W, Wu J, Chen Z, Tang Y, Zhang H, et al. The concentration of erlotinib in the cerebrospinal fluid of patients with brain metastasis from non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(1):116-20.
 68. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, Terada T, Fujita S, Irisa K, et al. Cerebrospinal fluid concentration of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(7):950-5.
 69. Tamiya A, Tamiya M, Nishihara T, Shiroyama T, Nakao K, Tsuji T, et al. 1241P - Afatinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in NSCLC patients with EGFR mutation developing leptomeningeal carcinomatosis. ESMO 2016 Congress 2016. Disponible en: <http://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2016/Afatinib-efficacy-and-cerebrospinal-fluid-concentration-in-NSCLC-patients-with-EGFR-mutation-developing-leptomeningeal-carcinomatosis>
 70. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res*. 2016;22(20):5130-40.
 71. Wu YL, Zhou C, Hu CH, Feng JF, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: a randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl):8016.
 72. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-71.
 73. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II study of crizotinib in East Asian patients with ROS1-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405-11.
 74. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2613-8.
 75. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, Vellore NA, Eide CA, Zabriskie MS, et al. A novel crizotinib-resistant solvent-front mutation responsive to cabozantinib therapy in a patient with ROS1-rearranged lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2351-8.
 76. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
 77. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: Avaperl (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3004-11.
 78. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Hlland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with pre-

- viosly untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16.
79. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):984-93.
 80. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.
 81. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(0):2078-92.
 82. Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. LBA531Mpower130: progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase III study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in advanced non-squamous NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 8).
 83. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, Steele N, Paramonov, V, et al. A study of atezolizumab in combination with carboplatin or cisplatin + pemetrexed compared with carboplatin or cisplatin + pemetrexed in participants who are chemotherapy-naive and have stage IV non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) (IMpower 132) [internet]. Alemania: ESMO 2018; 2018. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/IMpower132-efficacy-of-atezolizumab-atezo-carboplatin-carbo-cisplatin-cis-pemetrexed-pem-as-1L-treatment-in-key-subgroups-with-stage-IV-non-squamous-non-small-cell-lung-cancer-NSCLC>.
 84. Lopes G, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) $\geq 1\%$: open-label, phase 3 Keynote-042 study. *J Clin Oncol.* 2018;36(18 suppl):LBA4-LBA.
 85. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
 86. Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al. First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer.* 2019;7:120.
 87. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(4):470-84.
 88. Perol M, Chouaid C, Perol D, Barlesi F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3516-24.
 89. Rodríguez P, Neninger E, García B, Popa X, Viada C, Luaces P, et al. Safety, immunogenicity and preliminary efficacy of multiple-site vaccination with an epidermal growth factor (EGF) based cancer vaccine in advanced non small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines.* 2011;9(1):7.
 90. Rodríguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A phase III clinical trial of the epidermal growth factor vaccine CIMAvax-EGF as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3782-90.
 91. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
 92. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3924-33.
 93. Castro C, Cardona AF, Revéz L, Serrano SJ, Carranza H, Vargas CA, et al. Cáncer de pulmón de célula no pequeña metastásico. Tratamiento actual basado en la evidencia* (ONCOLGroup). *Acta Médica Colombiana.* 2010;35:53-81.
 94. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
 95. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Janne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol.* 2017;35(24):2781-9.
 96. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):143-55.
 97. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18(10):2095-103.
 98. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
 99. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer-a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-small cell lung cancer. Br J Cancer.* 2000;83(4):447-53.
 100. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Moulec SL, Barlesi F, Zalcman G, et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 Ultimate. *J Clin Oncol.* 2016;34(15 suppl):9005.
 101. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümü M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2040-51.
 102. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (Keynote-042): a

- randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1819-30.
103. Fidas PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bro-mund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(4):591-8.
 104. Castro C, Cardona AF, Revéiz L, Serrano SJ, Carranza H, Vargas CA, et al. Cáncer de pulmón de célula no pequeña metastási-co. Tratamiento actual basado en la evidencia* (ONCOLGroup). *Acta Médica Colombiana*. 2010;35:53-81.
 105. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1543-52.
 106. Spigel DR, McLeod M, Hussein MA, Waterhouse DM, Einhorn L, Horn L, et al. 1297O Randomized results of fixed-duration (1-yr) vs continuous nivolumab in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5).
 107. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemothe-rapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9.
 108. American Cancer Society. Medicamentos de terapia dirigida para el cáncer de pulmón no microcítico [internet]. EE.UU.; 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/tratamiento/terapias-dirigidas.html>
 109. NCBI. ROS1 ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase [Homosapiens (human)] [internet]. EE. UU.; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6098>
 110. NCBI. Programmed cell death 1 ligand 1 [internet]. EE. UU.; 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/100196322>
 111. GHR-NLM. B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase [in-ternet]. EE. UU.; 2017. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF>
 112. ECOG. ECOG performance status [internet]. EE. UU.; 2018. Dis-ponible en: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>