



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Diagnóstico y Tratamiento Personalizado del
Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas:
Inmunoterapia y Mutaciones.

Diagnosis and Personalized Treatment of Non-Small Cell
Lung Cancer: Immunotherapy and Mutations.

Autora

Nerea Gracia Luengo

Directora

Guillermina Goñi Rasia

Grado de Medicina

Facultad de Medicina de Universidad de Zaragoza

2019-2020

Índice

Índice de abreviaturas.....	II
1. Resumen.....	1
2. Abstract	2
3. Palabras Clave	2
4. Introducción	3
5. Objetivos	6
6. Material y métodos	6
7. Clasificación del Cáncer de Pulmón	7
8. Etiología.....	9
8.1. Implicaciones de la microbiota pulmonar	10
9. Síntomas y signos de CP de Células No Pequeñas	10
10. Diagnóstico.....	12
10.1 IHQ: detección de la expresión intratumoral de PD-L1.....	14
10.2 NGS.....	15
10.3 Biopsia líquida	17
11. Sistema Internacional para la clasificación del CP: TNM 8ª edición, 2017	20
12. Estadificación en base al TNM y tratamiento	22
12.1. Estadios I-II	23
12.2. Estadio III	23
12.3. Estadio IV.....	25
12.3.1. Tratamiento sistémico. Medidas paliativas.....	25
12.3.2. Nuevas líneas de tratamiento. Marcadores moleculares	25
12.3.3. Estadio IV sin mutaciones impulsoras	30
12.3.4. Mutaciones conductoras. Tratamiento TKi dirigidos	33
13. Discusión	42
14. Conclusiones.....	46
Bibliografía	I
Anexo I. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (Escala ECOG)	XV
Anexo II. Niveles de evidencia y grado de recomendación de la IDSA	XVI

Índice de abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADNcl: ADN circulante libre.

ADNtc: ADN tumoral circulante.

AdC: adenocarcinoma.

ALK: quinasa del linfoma anaplásico.

ASCO: Sociedad Americana de Oncología.

ATS: Sociedad Torácica Americana.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

Cm: centímetros.

CPA: células presentadoras de antígeno.

CP: cáncer de pulmón.

CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas.

CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas.

Cx: cirugía.

ddPCR: reacción en cadena de la polimerasa digital de gotas de plasma.

EBUS: ecografía endobronquial o ecobroncoscopia.

ECOG: escala de estado funcional.

EGFR: receptor de factor de crecimiento epidérmico.

EMA: Agencia Europea del Medicamento.

EML4: proteína asociada a microtúbulo de equinodermo 4.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERK: quinasa reguladora de señal extracelular.

ERS: Sociedad Europea Respiratoria.

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica.

E: especificidad.

FDA: Agencia de Medicamentos de Estados Unidos.

¹⁸F-FDG: 18-fluorodexosiglucosa.

FISH: hibridación in situ fluorescente.

IASLC: Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón.

IHQ: Inmunohistoquímica.

ISDA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.

MET: factor de transición al epitelio mesenquimal.

NCCN: Red Nacional Integral del Cáncer.

NGS: secuenciación de próxima generación.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PAAF: punción aspirativa con aguja fina.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

PET-TC: tomografía de emisión de positrones combinada con tomografía computarizada.

PD-1: proteína de muerte programada 1.

PD-L1: ligando 1 de PD-1.

PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa.

PORT: radioterapia postoperatoria.

PTH-like: proteína tipo paratohormona.

QT: quimioterapia.

QTa: quimioterapia adyuvante.

QTn: quimioterapia neoadyuvante.

QT-RT: quimiorradioterapia concomitante.

ROS1: protooncogen ROS1, receptor de tirosina quinasa.

RT: radioterapia.

RT-PCR: reacción cadena de la polimerasa a tiempo real.

SART: radioterapia ablativa esterotáctica.

SBRT: radioterapia estereotáctica corporal.

SCC: carcinoma escamoso.

S: sensibilidad.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SEP: Sociedad Española de Patología.

SG: supervivencia global.

SLP: supervivencia libre de progresión.

T790M: sustitución de una treonina por una metionina en el codon 790 del exón 20 en EGFR.

TC: tomografía computarizada.

TK: tirosina quinasa.

TKi: inhibidores de la tirosina quinasa.

TNM: Sistema de clasificación Tumor/Nódulos/Metástasis.

TPS: puntaje de proporción de tumor.

TR: tasa de respuesta.

VATS: cirugía asistida por videotoracoscopia.

1. Resumen

El cáncer supone una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, el tercero en incidencia diagnóstica es el cáncer de pulmón (CP), siendo en el 85% de los casos cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (1,2). A día de hoy, la mayoría de los pacientes se diagnostican cuando ya están en un estadio avanzado. Con los tratamientos disponibles hasta hace 10 años, la esperanza de vida al momento del diagnóstico era aproximadamente de 12-18 meses. Los tratamientos estaban basados fundamentalmente en cirugía (Cx), quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) (2,3). Aunque la Cx sigue siendo el tratamiento de referencia, esta opción sólo es viable para un grupo reducido de pacientes (3).

En la actualidad, la medicina personalizada se ha posicionado como una pieza indispensable en el plan terapéutico del CPCNP. Por ello, el desarrollo del diagnóstico molecular individualizado de los casos de CPCNP ha supuesto una revolución, posibilitando el aumento de la supervivencia de estos pacientes, además de mejorar su calidad de vida (4). Se han desarrollado fármacos dirigidos contra mutaciones, oncogenes o proteínas de membrana pudiendo así personalizar los tratamientos (2). Paralelamente, las técnicas de diagnóstico también han evolucionado, presentándose como potenciales métodos no invasivos de medición a tiempo real del progreso tumoral en las diferentes fases de la enfermedad, a través de la secuenciación de próxima generación (NGS) y biopsia líquida (5–7). Esta última se encuentra en desarrollo, y permite la detección temprana de tumores, estudiar la heterogeneidad tumoral, y monitorizar tanto de la evolución del tumor como la respuesta a un determinado tratamiento, detectar resistencias terapéuticas precozmente o bien, detectar residuos tumorales tras terapia con intención curativa, así como recidivas (5). Con el ADN tumoral circulante (ADNtc) obtenido en la biopsia líquida, se puede realizar NGS de forma que la cantidad de material tumoral necesario para diagnóstico o monitorización se reduce considerablemente, además de disminuir las dificultades por cuestiones anatómicas e intrínsecas de la toma de muestra de forma directa (7,8). De hecho, la última clasificación del CP engloba un enfoque integral, incluyendo criterios basados en pequeñas biopsias y citología (9).

2. Abstract

Cancer constitutes one of the main causes of mortality worldwide; lung cancer (LC), being the third in diagnostic incidence is of which 85% of the cases they are Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Currently, most patients are diagnosed when they are already at an advanced stage. Treatments available 10 years ago allowed a life expectancy at the time of diagnosis of approximately 12-18 months. Those treatments were mainly based on surgery (Sx), chemotherapy (ChT) and radiotherapy (RT). Although Sx remains the gold standard treatment, this option is only feasible for a small group of patients.

Actually, personalized medicine has positioned itself as an essential element in the therapeutic plan for NSCLC. The development of individualized molecular diagnosis of NSCLC cases has hence brought about a revolution in therapies, allowing to increase the survival of these patients as well as, improving their life quality. Drugs directed against mutations, oncogenes or membrane proteins have been developed, thus making it possible to personalize the treatments. In parallel, diagnostic techniques have also evolved, presenting themselves as potential non-invasive methods of real-time measurement of tumor evolution in the different stages of the disease, by means of next-generation sequencing (NGS) and liquid biopsy. Liquid biopsy, currently under development, allows the early detection of tumors, the study of tumor heterogeneity and the monitoring of both, the evolution of the tumor and the response to a certain treatment. It also allows the early detection of either therapeutic resistance or detection tumor residues after therapy with curative intent, as well as recurrences. Using the circulating tumor DNA (ctDNA) obtained in the liquid biopsy, NGS can be performed so that the amount of tumor material required for diagnosis or monitoring is reduced considerably, in addition to reducing the difficulties due to anatomical and intrinsic issues of the collection sample directly for the patient. In fact, the latest LC classification encompasses a comprehensive approach, including criteria based on small biopsies and cytology.

3. Palabras Clave

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, biopsia líquida, NGS, inhibidores tirosina quinasas, inmunoterapia, biomarcadores, microbiota pulmonar, tratamiento personalizado.

4. Introducción

El cáncer es una patología creciente a nivel mundial, casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. El aumento de su incidencia puede deberse al cambio en los estilos de vida, alcanzando así 18,1 millones de casos nuevos en el mundo en el año 2018. Los tumores más frecuentemente diagnosticados mundialmente en el este año fueron los de pulmón, mama, colon y recto, próstata y estómago (11). La detección de cáncer de pulmón en una fase avanzada y, la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes (1,10).

En España, también el cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad siendo la segunda causa de muerte con un 26,4%, sólo detrás de las enfermedades cardiovasculares (28,3%)(1,10). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el último año fueron el cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de próstata y CP (12) (*Gráfico 1*).

A pesar de ello, los patrones de fumar no se corresponden en su totalidad con las tasa de incidencia de CP reportadas recientemente (13). Por tanto, este incremento está justificado por la creciente incidencia de casos de adenocarcinoma de pulmón, subtipo de CPCNP, no asociado al tabaco, que se desarrolla con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, de raza asiática y que característicamente asienta sobre cicatrices (14).

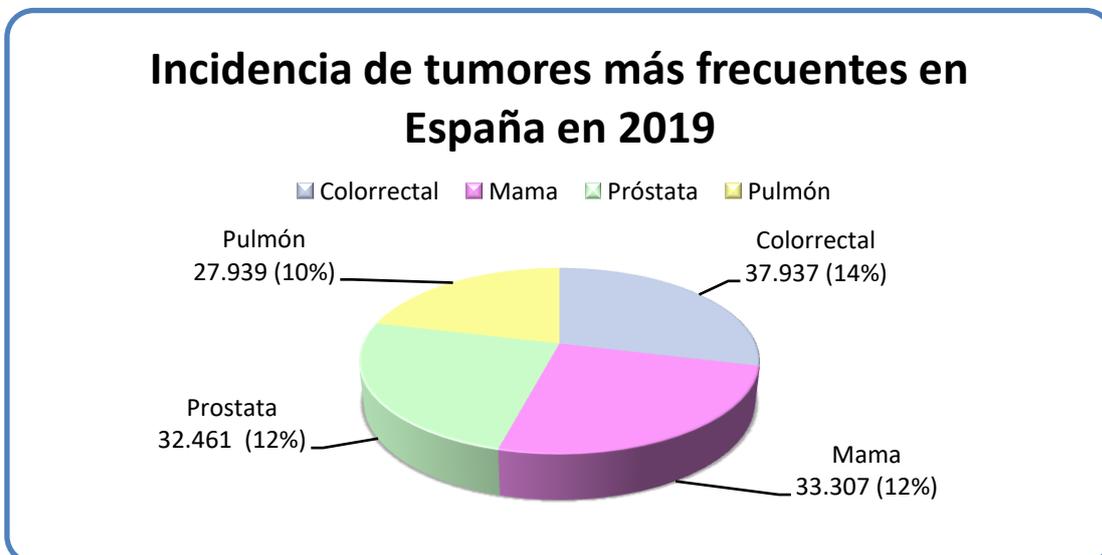


Gráfico 1. *Incidencia de tumores más frecuentes en España en 2019 (12).*

Se estima que el número de cánceres diagnosticados en España en el año 2020 alcanzará los 277.394 casos según los cálculos de REDECAN, los más frecuentes en varones serán los de colon y recto, próstata, pulmón y vejiga urinaria. En el caso de las mujeres, serán los de mama,

colon y recto; a mucha distancia, les siguen los tumores de pulmón, cuerpo uterino, vejiga urinaria, linfomas no hodgkinianos y el cáncer de tiroides, todos ellos con más de 4.000 casos/año. Es importante destacar que el CP pasó de ser el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres en las estimaciones para el año 2015, al tercero más incidente en el año 2019; probablemente debido al aumento del consumo de tabaco en mujeres a partir de 1970. Tendencia que se confirma para el año 2020 (1,10).

No existe relación directa entre las prevalencias a 5 años de los tumores más diagnosticados y su incidencia. En el caso de los tumores de mama y próstata tienen una buena esperanza de vida al diagnóstico, al contrario de lo que ocurre con el CP, el cual presenta un comportamiento más agresivo, siendo una enfermedad de mal pronóstico, con una tasa de supervivencia global (SG) inferior al 19% a los 5 años de diagnosticarse y una supervivencia media de un año después de diagnosticarse en etapa metastásica, algo que sucede con gran frecuencia (15,16) (Gráfico 2).

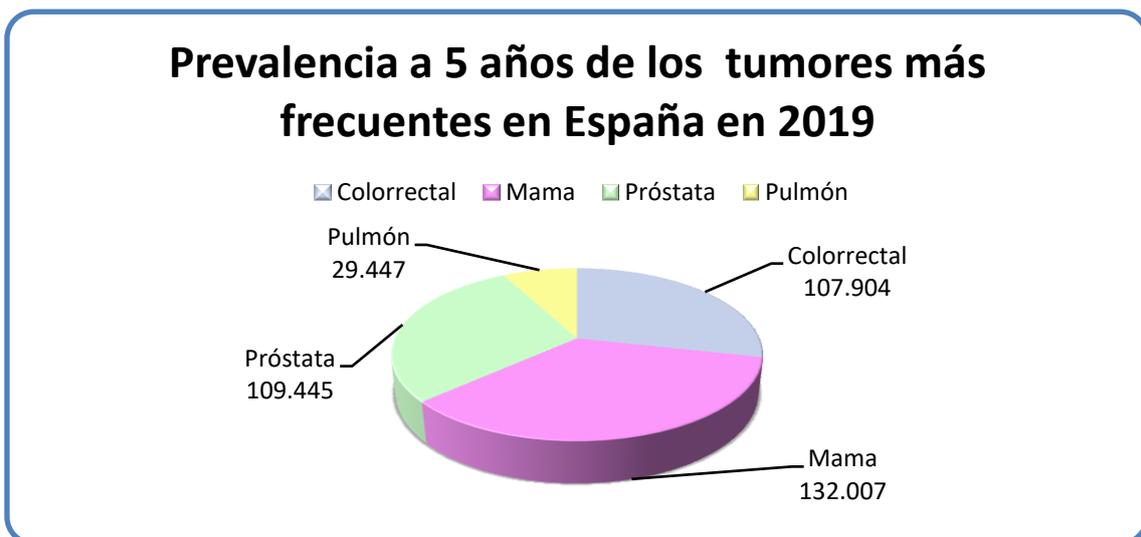


Gráfico 2. Prevalencia a 5 años de tumores más frecuentes en España en 2019 (12).

Si contrastamos los datos de incidencia de cáncer con el de mortalidad en España en el año 2019, se puede observar que en primer lugar se sitúa el CP, seguido por el cáncer color-rectal, el cáncer de páncreas, el cáncer de mama y por último el cáncer de próstata (12) (Gráfico 3).

Con todas las referencias expuestas, podemos afirmar que el CP aunque no presente la mayor incidencia es el que causa más muertes por cáncer en España (12).

Mortalidad de los tumores más frecuentes en España en 2019

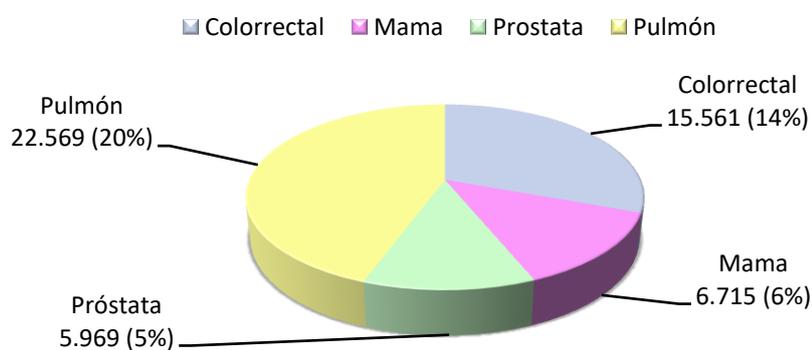


Gráfico 3. Mortalidad de tumores más frecuentes en España en 2019 (12).

Tras los datos presentados sobre el impacto del CP en la sociedad, surge la imperiosa necesidad de aplicar nuevas estrategias que permiten un diagnóstico temprano y un abordaje terapéutico más efectivo, que impliquen una reducción en la tasa de mortalidad (17).

Las estrategias terapéuticas desarrolladas hasta hace una década han obtenido resultados con escasas esperanzas para los pacientes, puesto que la tasa de mortalidad a penas se ha visto reducida (2). Sin embargo, la medicina personalizada se perfila como una nueva estrategia tanto diagnóstica como terapéutica, que está a la vanguardia de la toma de decisiones en el tratamiento, basadas en las características genéticas e histológicas de la patología y del paciente. Nuestro conocimiento es cada vez mayor acerca de la carcinogénesis a nivel molecular y ello está facilitando mejorar el enfoque personalizado. De este modo, la medicina de precisión permite hallar tratamientos a la medida de cada paciente, más efectivos, rentabilizando su uso, disminuyendo las resistencias farmacológicas y evitando en mayor medida los efectos secundarios indeseados; permitiendo predecir mejor el índice terapéutico ante el estrecho rango que admiten, encontrando el equilibrio entre eficacia y mínimas reacciones adversas (2,9).

Este tipo de medicina cobra especial relevancia, constituyendo por tanto un gran avance en el diagnóstico y tratamiento del CP. Hasta el momento los tumores se habían clasificado en base a su origen histológico y características de la estirpe celular que conformaba la neoplasia. Hoy en día, aplicando este novedoso enfoque de investigación, se están centrando en cohesionar los hallazgos genómicos del tumor, realizando un perfil molecular completo para cada paciente, junto con la farmacogenómica, la cual correlaciona datos de sensibilidad y resistencia

a fármacos que van dirigidos específicamente contra biomarcadores (generalmente moléculas responsables de un crecimiento incontrolado de células tumorales) (9,18).

En España, este enfoque personalizado del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades oncológicas a través de la medicina de precisión, se encuentra rezagado respecto a otros países. Igualmente existen en la actualidad líneas de investigación en desarrollo en varias comunidades autónomas. Concretamente en el CPCNP, se está analizando la determinación del perfil molecular de los pacientes, aplicando tecnologías de última generación y terapias de reciente aparición o con nuevas indicaciones para esta patología, tanto en País Vasco, Madrid, Andalucía, Asturias y Galicia. En el caso de Aragón, se ha definido una iniciativa para crear una Unidad de Biopsia Líquida en el Hospital Universitario Miguel Servet con el objetivo de aportar colaboración en proyectos de investigación traslacionales para el CP (19).

5. Objetivos

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es valorar la eficacia que supone la incorporación de la medicina personalizada en el diagnóstico y tratamiento del CPCNP.

Como objetivos secundarios enfatizo:

- Valorar el grado de evidencia que a día de hoy conllevan tanto las nuevas técnicas diagnósticas como terapéuticas expuestas.
- Evaluar la repercusión que ha supuesto la reciente incorporación de la inmunoterapia.
- Evaluar la implicación y valor pronóstico que supone demostrar la presencia de alteraciones somáticas potencialmente tratables.
- Evaluar los resultados reportados al compararlos con líneas de tratamiento sistemáticas como quimioterapia.
- Evaluar el impacto en la supervivencia que supone la terapia individualizada.
- Ofrecer tratamientos que en líneas generales reportan una menor incidencia de efectos adversos.

6. Material y métodos

Para la realización de esta revisión bibliográfica se ha consultado bibliografía obtenida de diversas fuentes de información, como bases de datos Pubmed, Google Académico y Biblioteca de Medicina de Zaragoza. Además se han llevado a cabo entrevistas con expertos del área de Neumología, Oncología y Radiología del Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

Asimismo se ha consultado las páginas web de la Sociedad Española de Oncología Médica y de la Red Nacional Integral del Cáncer.

7. Clasificación del Cáncer de Pulmón

En 2011, la Asociación Internacional para el Estudio del CP (IASLC), la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) desarrollaron una clasificación internacional y multidisciplinar para dar un enfoque integrado (clínico, radiológico, molecular y patológico) de las variedades de CP, con el objetivo de identificar factores pronósticos y predictivos además de terapéuticos. Se propusieron nuevos criterios para el diagnóstico de CP basados en pequeñas biopsias y citología; estas pautas son importantes porque dos tercios de los pacientes con CP se diagnostican en etapas avanzadas, y su diagnóstico generalmente se establece en base a estas muestras. Tras ello la Organización Mundial de la Salud (OMS), incorporó en su clasificación criterios y terminología estandarizados para el diagnóstico de CP en biopsias pequeñas y citología, ya que aproximadamente el 70% de los cánceres de pulmón se diagnostican en dichas muestras (9,20,21).

Siguiendo esta línea, la OMS subdivide los cánceres de pulmón a nivel histológico en CP Microcítico o de Células Pequeñas (CPCP) (15%), que se caracterizan por ser de crecimiento rápido, con gran tendencia a extenderse a otros órganos y CP de Células No Pequeñas (CPCNP) (85%), que constituye la entidad más frecuente de este grupo, siendo además la causa por muerte de pulmón más prevalente (16). A su vez, el CPCNP se subdivide en Adenocarcinoma (40-50% de los CP en general), Carcinoma de Células Escamosas (25%), Tumores de Células Grandes (10%) (22) (Gráfico 4).

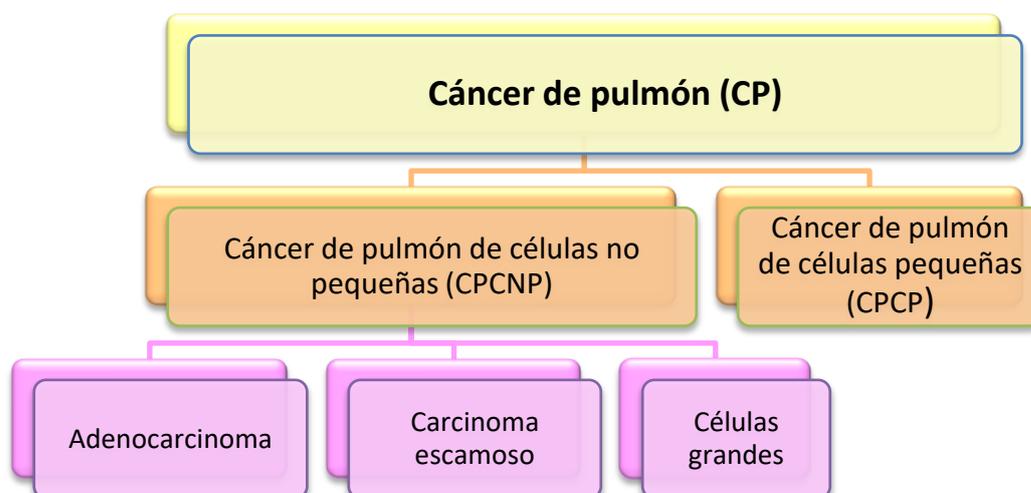


Gráfico 4. Clasificación histológica simplificada de los tumores pulmonares (OMS 2015) (9).

Esta nueva clasificación señala la importancia de tipificar adecuadamente los tumores a nivel inmunohistoquímico, tanto en muestras no quirúrgicas como en el estudio de las muestras de resección. Actualmente es posible realzar además la caracterización molecular y genómica dadas las implicaciones terapéuticas (3,9). Las pruebas inmunohistoquímicas (IHQ) no se precisan en todos los casos puesto que hay algunas muestras que presentan patrones morfológicos claros, pero en caso de tratarse de tumores poco diferenciados se recurre a esta técnica para permitir un diagnóstico más preciso. Su importancia radica en la posible administración de ciertos fármacos, los cuales requieren de un subtipo histológico más exacto para poder ser utilizados. Para refinar el diagnóstico de los adenocarcinomas primarios de pulmón se analiza por marcaje con anticuerpos la presencia del factor-1 detranscripción tiroidea (TTF-1) que se expresa en células epiteliales de pulmón y diferencia este tipo de cáncer del adenocarcinoma metastásico de pulmón donde da negativo; esta prueba se puede complementar con el análisis de la proteinasa aspártica de la familia de las pepsinas (Napsina-A) que se expresa en los neumocitos de tipo II y es un biomarcador sensible y específico para diferenciarlo del carcinoma escamoso y del carcinoma de célula pequeña donde es negativo (23). En el caso del carcinoma escamoso, TTF-1 suele ser negativo, por lo que para detectarlo se usan los marcadores p63 y en particular, el p40 que reconoce la isoforma Δ Np63 de la proteína p63, presentando alta especificidad para detectar células escamosas y basales (9,23,24).

Atendiendo a la tipificación de los CPCNP, el adenocarcinoma se origina en la periferia de los pulmones a partir del epitelio alveolar o de las glándulas mucosas bronquiales, dando lugar a formaciones anatómo-patológicas con función exocrina de mucina. Es el tipo histológico más habitual en pacientes jóvenes (<45 años), en mujeres, en la raza asiática y en personas que no han fumado nunca. Puede originarse sobre zonas cicatriciales antiguas, como tuberculosas o en la esclerodermia y también existe un incremento del riesgo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática. Constituye la causa más frecuente de nódulo pulmonar solitario periférico de etiología maligna. Dicho nódulo, se presenta como una masa pulmonar bien delimitada y sin tendencia a la cavitación, aunque sí que tiende a afectar a la pleura, causando un derrame pleural maligno (origen más frecuente de este ente). También puede cursar con osteoartropatía hipertrófica, periostitis que suele afectar a huesos largos, cursa con dolor y tumefacción. Dentro de los CPNCP es el que más tiende a diseminarse de forma prematura por vía ganglionar y metastatizar por vía hematógica rápidamente en más de 80% de los casos. Frecuentemente, expresa los

marcadores inmunohistoquímicos TTF-1 y Napsina A, lo que nos permite diferenciar el origen pulmonar del extrapulmonar (25,26).

El segundo subtipo de CPCNP, el carcinoma de células escamosas o epidermoide, es el tipo de CP más frecuente en España, y está asociado con el hábito tabáquico. Es un tumor de localización central puesto que surge en los bronquios proximales, con el riesgo que eso conlleva de la alta probabilidad de invasión de grandes vasos, que tiende a necrosarse y cavitarse en múltiples ocasiones. Aparece en población de edad avanzada y normalmente asociado a la presencia de comorbilidad del paciente como EPOC y enfermedad cardiaca. Las mutaciones que presenta con mayor frecuencia responden de forma deficiente a los fármacos dirigidos específicamente contra ellas disponibles actualmente, aunque si presentan una buena evolución en el tratamiento inmunoterápico (24).

8. Etiología

Existen numerosos factores de riesgo que intervienen en el desarrollo del CP, entre los que destaca el consumo de tabaco, ya que aproximadamente el 85-90% de los casos son atribuibles a esta causa. El número de cigarrillos diarios y los años de tabaquismo activo aumentan proporcionalmente el riesgo, así como un inicio precoz, un elevado grado de inhalación y un alto contenido en nicotina. El riesgo para los fumadores pasivos también se ve incrementado, aunque en menor medida. Resulta por tanto fundamental para el paciente eliminar por completo el consumo de tabaco (27).

Históricamente el CP afectaba predominantemente al género masculino. No obstante, se está produciendo una disminución de los casos de carcinomas epidermoides (frecuentes en varones fumadores) mientras se incrementa el número de adenocarcinomas (más prevalentes en mujeres no fumadoras). Aun así, sigue tratándose de una neoplasia predominantemente masculina, pero se prevé que la tendencia cambie en las próximas décadas (13,27). Los pacientes diagnosticados de fibrosis pulmonar o EPOC tienen un riesgo hasta 7 veces mayor de desarrollar CP (3).

La exposición a distintos carcinógenos como el asbesto (causante del 3% de CP) y el gas radón, los metales pesados como arsénico, cromo o níquel, las radiaciones ionizantes o hidrocarburos aromáticos policíclicos también aumentan el riesgo (3).

Aunque existe evidencia de la descripción de polimorfismos de nucleótidos que suponen un factor genético hereditario asociado al CP, todavía no se conocen con exactitud. Existen otros múltiples factores que podrían jugar un papel importante en el desarrollo de CP, tales como

haber recibido radioterapia previa, diagnóstico de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), alcoholismo, etc. (28).

8.1. Implicaciones de la microbiota pulmonar

De forma análoga al estudio de la influencia que tiene *Helicobacter Pylori* en el desarrollo del cáncer gástrico, se están investigando las asociaciones entre la microbiota pulmonar de la vía aérea inferior y los cambios transcripcionales que pueden potenciar la carcinogénesis a través de vías ya adquiridas. Los géneros *Veillonella* y *Streptococcus* se encontraron fuertemente asociados con los cambios transcriptómicos que llevan a la activación de la vía de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), enzima involucrada en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular y las quinasas reguladoras de señales extracelulares (ERK), que son proteínas implicadas en la señalización mitogénica y contribuyen a la proliferación celular. La disregulación o activación anormal de estas vías resulta en una alteración de los mecanismos de control del crecimiento y la supervivencia celular, lo que favorece el crecimiento competitivo, la capacidad metastásica y, frecuentemente, una mayor resistencia a los tratamientos. Además la administración oral de *Bifidobacterium*, se observó que presenta efectos antitumorales porque mejora la inmunidad antitumoral favorece la eficacia de los anticuerpos dirigidos contra el ligando 1 de la proteína de muerte programada (PD-L1) expresados por la célula tumoral como forma de adaptación para evitar ser atacada por el sistema inmunitario (29,30).

9. Síntomas y signos de CP de Células No Pequeñas

Uno de cada tres pacientes con CPNCP puede experimentar síntomas poco específicos incluyendo síndrome constitucional (pérdida de peso, anorexia y astenia), fatiga, tos, ronquera y/o disnea. No obstante, el CPNCP puede permanecer silente durante meses hasta que el tumor se encuentra en fase avanzada o metastásica, por lo que en el momento del diagnóstico tan sólo un 20% de los pacientes se encuentran en un estadio localizado (22,26,31).

La sintomatología propia del CP puede ser debida a efectos locales del tumor en función de su localización (centrales o periféricos), con o sin diseminación locorregional, metastásica o clínica a distancia no necesariamente debida a metástasis (síndromes paraneoplásicos).

Los carcinomas epidermoides suelen ser de localización central, pudiendo ser visibles mediante broncoscopia. Generalmente, cursan con tos (60-70%) y/o expectoración

hemoptoica (especialmente en fumadores de más de 40 años, derivando en anemia e insuficiencia respiratoria). Crecen como una masa en grandes bronquios y desarrollan una atelectasia a nivel radiológico por obstrucción completa de la luz bronquial; pudiendo causar infección en el parénquima distal (neumonía obstructiva) que persiste o recidiva a pesar del correcto tratamiento. Por contra, los carcinomas periféricos corresponden con los adenocarcinomas y los de células grandes, pudiendo afectar a la pleura, cursando con dolor torácico y posible derrame pleural maligno. La disnea puede estar presente en el 40% de los pacientes debida a derrame pleural, obstrucción bronquial, atelectasia, embolismos, neumotórax, etc. Frecuentemente, suponen un hallazgo radiológico en forma de nódulo pulmonar solitario (32,33).

La diseminación locorregional puede dar lugar a obstrucción traqueal, disfagia por compresión del esófago, disfonía por lesión del nervio recurrente laríngeo, parálisis del frénico que curse con elevación hemidiafragmática, invasión del pericardio con taponamiento cardiaco, síndrome de vena cava superior (obstrucción intrínseca o extrínseca de la vena cava que condicionará disnea, ingurgitación yugular, edema en esclavina y circulación colateral), síndrome de Pancoast que asocia síndrome de Horner (ptosis, miosis y enoftalmos) junto a dolor articular en hombro y región escapular con atrofia muscular. Las adenopatías regionales constituyen un pilar fundamental para establecer el estadio.

Las metástasis hematógenas son muy frecuentes, pudiendo afectar casi a cualquier órgano, aunque tienen especial predilección por la localización hepática (inicialmente asintomáticas, su incidencia aumenta con el curso de la enfermedad hasta alcanzar el 50% en pacientes con estadio IV), le siguen las cerebrales (hasta el 25% de los pacientes, condicionan cefalea, náuseas, vómitos, mareo y déficit neurológico), las óseas (hasta en un 40%, con clínica de dolor óseo o fracturas patológicas), y por último la médula y las suprarrenales (hasta en un 30%, y suelen permanecer silentes).

Los síndromes hormonales paraneoplásicos aparecen con mayor frecuencia en cada uno de los tipos histológicos, en el carcinoma epidermoide, destaca la hipercalcemia por producción de proteína tipo paratohormona (PTH-like); en el caso del adenocarcinoma, la osteoartropatía hipertrófica (periostitis que suele afectar a los huesos largos, cursa con dolor y tumefacción), y la estirpe de células grandes puede dar lugar a ginecomastia (22,26,31).

10. Diagnóstico

El CP es una enfermedad agresiva cuyo pronóstico empeora de forma exponencial si es diagnosticada en estadios avanzados. Por tanto, resulta de vital importancia realizar un correcto diagnóstico con la mayor rapidez posible para intentar frenar el avance de la enfermedad y mejorar el pronóstico. La gran mayoría de los pacientes acudirán a consulta debido a síntomas causados por el tumor primario, por las metástasis a distancia o por un cuadro constitucional causado por la propia neoplasia. Tan sólo un 10% se tratará de hallazgos incidentales.

Existen nuevas técnicas basadas en medicina personalizada para el diagnóstico del CPCNP, las cuales están en proceso de estudio y/o incorporación a las nuevas guías: biopsia líquida y NGS; sin embargo, la inmunohistoquímica tiene una aplicación ya consolidada en la detección de la expresión del PD-L1, lo que implica la posibilidad de iniciar tratamiento inmunoterápico en caso de ser positiva. Las fuentes de información que se han utilizado hasta ahora para llegar a este diagnóstico, deben seguir teniendo en cuenta:

- Historia clínica: historial tabáquico, la exposición a carcinógenos (asbesto, radón, etc.), antecedentes familiares, patología pulmonar previa.
- Exploración física: tos, disnea, derrame pleural, acropaquias, adenopatías a distancia.
- Analítica: hemograma, bioquímica con iones incluyendo calcio sérico y perfil hepático con fosfatasa alcalina. Los marcadores tumorales pueden ser de utilidad, como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno del cáncer 125 (CA125) y, también se incluye el fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1) (34).
- Radiografía de tórax: es la primera prueba de imagen rutinaria para despistaje de una neoplasia pulmonar. El hallazgo de atelectasia, derrame pleural, nódulo pulmonar o ensanchamiento hilar son datos sospechosos de CP.
- Tomografía computarizada (TC) toraco-abdominal: es de obligada realización en pacientes con sospecha tras radiografía de tórax, presenta una sensibilidad (S) del 87% y una especificidad (E) del 63% para su detección. Completa el estudio torácico (afectación del tumor primario y estadiaje adenopático) y abdominal (valoración de mediastino, hígado y suprarrenales).
- Tomografía con emisión de positrones combinada con TC (PET-TC): presenta elevada sensibilidad y valor predictivo positivo, y resulta de gran utilidad en la evaluación mediastínica y de metástasis a distancia, de tal modo que permite seleccionar mejor a los

pacientes que serían subsidiarios de recibir tratamiento con cirugía (Cx) o radioterapia (RT) con intención curativa.

Esta técnica se puede complementar con 18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG), que proporciona información acerca de la actividad metabólica, aportando una gran mejoría en la evaluación de la respuesta y seguimiento en el CPCNP, determinando el avance local y a distancia de la enfermedad, aunque hay que tener en cuenta que las zonas tratadas con RT pueden seguir captando hasta 2 años tras finalizar el tratamiento. La información derivada de la 18F-FDG PET-TC juega un papel esencial en la estadificación del CPCNP, siendo recomendada su realización por las principales directrices y guías clínicas (35) (*Figura 5*).

- Broncoscopia: mediante el uso de lavado bronquial, cepillado, aspirado, biopsia bronquial y punción transbronquial. Se trata de una técnica mínimamente invasiva con un rendimiento de entre el 65 y 88% en el diagnóstico.
- Punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por TC: en tumores periféricos. Alcanza una precisión diagnóstica superior al 88% pero existe la posibilidad de neumotórax iatrogénico (34).
- Toracocentesis y biopsia pleural: en casos de derrame pleural, podría confirmar la etiología de la afectación pleural además de constituir un tratamiento paliativo al reducir la disnea.
- Ecografía endobronquial (EBUS): combina la broncoscopia con la visualización directa de la vía aérea, pudiendo evaluar en tiempo real adenopatías de todas las localizaciones exceptuando las de las áreas 5, 7, 8 y 9 (*Figura 9*). El rendimiento diagnóstico alcanza el 75-85% en lesiones grandes de localización central (4).
- Mediastinoscopia: se trata del método invasivo más utilizado para valorar la afectación ganglionar en aquellos pacientes en los que no se ha confirmado histología tumoral con los métodos mínimamente invasivos. Otras opciones serían la mediastinotomía o la cirugía asistida por videotoracoscopia (VATS).
- Resonancia magnética (RM): se usa en determinadas situaciones, como alergia al contraste, la evaluación de tumores del sulcus superior, evaluación de la afectación locorregional en el Pancoast o el estudio de afectación vascular a nivel torácico (3).
- Espujo: se recomienda la recogida de espujo de al menos 3 muestras en días diferentes y realizarse en condiciones de recogida adecuadas, siendo necesaria una buena calidad de espujo y preservación, los cuales son factores importantes para aumentar la sensibilidad

de esta prueba no invasiva. Un resultado negativo obliga a continuar el estudio realizando más pruebas complementarias (34).

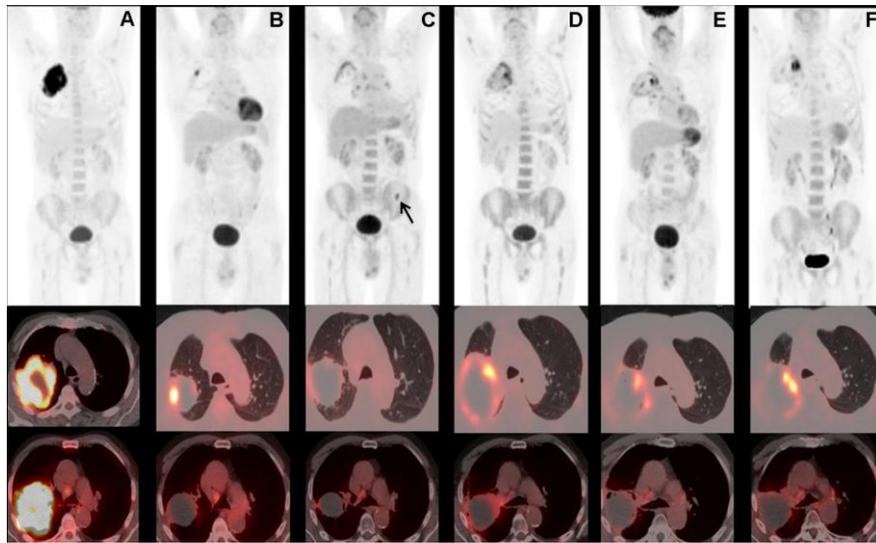


Figura 5. Adenocarcinoma con receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y quinasa del linfoma anaplásico (ALK) positivos. TNM T3N2. PET-TC y 18F-FDG PET-TC realizados en diferentes momentos del curso evolutivo. **A)** Masa pulmonar derecha hipermetabólica. **B)** Tras tratamiento con QT. **C)** Tres meses después del tratamiento con RT, captación en hemipelvis izquierda correspondientes al colon descendente (flecha). **D)** Avance de la enfermedad. **E y F)** Estabilidad tras tratamiento con inmunoterapia (35).

10.1 IHQ: detección de la expresión intratumoral de PD-L1

El PD-L1 es un marcador de inmunoterapias que detecta las células tumorales que expresan este antígeno que les permite inhibir la respuesta inmune y evadirla. En los CPCNP, el PD-L1 se expresa en un 40% de los casos. Actualmente se han incorporado a los algoritmos las terapias para el bloqueo del punto de control y por tanto la detección de biomarcadores PD-L1 en el estudio molecular de los CPCNP avanzados (31). Para la detección de este ligando se llevan a cabo pruebas IHQ sobre tejido biopsiado u obtenido de la pieza de resección (impregnado en parafina y fijado en formalina) (Figura 6) con un mínimo de 50-100 células tumorales, pudiendo clasificar los tumores en función de la proporción de expresión: PD-L1 <1%, PD-L1 <50% (53-66% de los casos de CPCNP avanzado) y PD-L1 ≥50% (16-40% de los casos de CPCNP avanzado) (6).

La representación del porcentaje de células tumorales viables (TPS) son las que muestran tinción de membrana parcial o completa a cualquier intensidad. El

diagnóstico complementario aprobado por la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos (FDA) para PD-L1 apoya la utilización de Pembrolizumab en pacientes con CPCNP y se basa en el TPS (36). Esta diferencia en la manifestación conlleva cambios en las líneas de tratamiento (6).

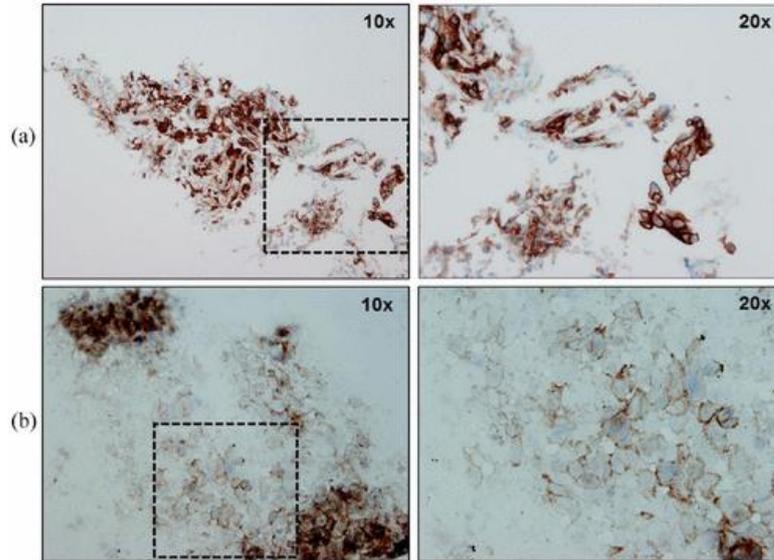


Figura 6. Muestra de CPCNP impregnado en parafina y fijado en formalina tras técnica IHQ. A) Biopsia, B) Citología (6).

10.2 NGS

Una de las técnicas que actualmente está en proceso de incorporación al algoritmo de las nuevas guías para el diagnóstico del CPCNP, es la NGS. Es una tecnología que permite evaluar de forma simultánea muchos genes y la generación de millones de secuencias cortas de ácido nucleico en paralelo. Es una plataforma muy eficiente y la menos costosa, además de proporcionar información adicional que no era posible mediante la secuenciación de Sanger, ya que tenía que secuenciarse gen a gen. Las modificaciones que se dan a nivel molecular en células cancerígenas, tiene infinidad de variantes lo que le da al proceso de carcinogénesis una altísima complejidad (7) (Figura 7).

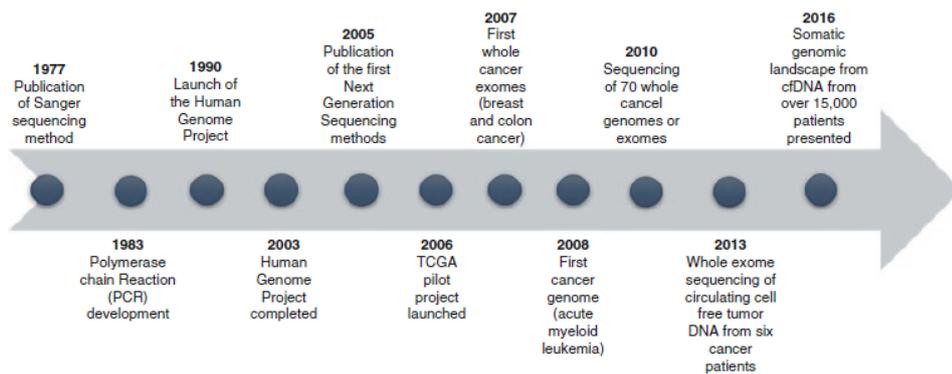


Figura 7. Evolución histórica de la secuenciación del genoma (37).

A día de hoy, hay en desarrollo un número creciente de proyectos de secuenciación del genoma a gran escala y de forma simultánea se están generando bases de datos con información genómica consolidada a nivel mundial, algunos de los ejemplos son el Atlas del Genoma del Cáncer y el Catálogo de Mutaciones Somáticas en el cáncer entre otras.

Esta técnica permite secuenciar genomas completos, exomas completos o paneles de una selección de regiones específicas de exones o intrones. Los paneles dirigidos para la realización de NGS aportan ventajas, puesto que aumentan su rendimiento, mejoran la sensibilidad, se hace un uso eficiente del ácido desoxirribonucleico (ADN) limitado, disminuyen los costes y permite un mayor rango de detección de mutaciones. Para los paneles dirigidos, en oncología molecular se utilizan dos diseños básicos de ensayos: unos basados en amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), donde se utiliza un rango más estrecho de mutaciones y se puede realizar sobre muestras pequeñas, y otros basados en la captura híbrida, que se prefieren en estudios iniciales por su mayor capacidad para detectar un rango más amplio de marcadores genéticos potenciales.

El CPCNP se caracteriza por tener una variedad en expansión de terapias dirigidas efectivas con actividad en subconjuntos moleculares específicos que constituyen dianas terapéuticas. La técnica de NGS permite estudiar paneles, por ejemplo de 500 variantes, incluyendo deleciones, inversiones, inserciones y sustituciones en 22 genes (EGFR, ALK, ERBB2, ERBB4, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, DDR2, KRAS, PIK3CA, BRAF, AKT1, PTEN, NRAS, MAP2K1, STK11, NOTCH1, CTNNB1, SMAD4, FBXW7 y TP53) relacionados con diferentes tipos de neoplasias sólidas, que se secuencian de manera simultánea en un único estudio. Algunos de estos genes son factores

diagnósticos de determinadas neoplasias, otros actúan como factores pronóstico y otros como biomarcadores que indican o desaconsejan la administración de diferentes terapias dirigidas. La NGS, en el caso del CPCNP, permite la evaluación simultánea de los 3 genes que se evalúan de forma sistemática (EGFR, ALK, ROS1) y si utilizamos un panel más grande también se pueden detectar BRAF, RET, HER2, KRAS, factor de transición del epitelio mesenquimal (MET) y muchos otros genes que pueden tener un papel potencial en la carcinogénesis. Además de pequeñas mutaciones, pueden detectar fusiones o reordenamientos y cambios en el número de copias en los genes directores, siempre que estos sean diseñados teniendo en cuenta estas alteraciones (24).

Las guías americanas ya contemplan las recientes aprobaciones de la FDA para el uso de la NGS junto con los niveles de evidencia, basada en ensayos clínicos, para los biomarcadores con valor predictivo. La FDA reconoce tres niveles de evidencia que respaldan el interés clínico de las pruebas NGS utilizando tejido tumoral, y mediante un panel de perfil genómico integral de cáncer pangénico (OmniSeq Comprehensive®). Las variantes de nivel 1 son definidas como esenciales para el uso seguro y efectivo del agente terapéutico dirigido aprobado por la FDA y/o Agencia Europea del Medicamento (EMA). Las variantes de nivel 2, basadas en pautas establecidas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), permiten a los profesionales respaldarse en evidencias clínicas, como guías profesionales y/o publicaciones revisadas por pares. Las variantes de nivel 3 tiene el propósito de funcionar como criterios de inclusión para seleccionar a los pacientes en ensayos clínicos. En el caso de las recomendaciones de variantes de nivel 1, la terapia dirigida fue el tratamiento médico más común, seguido de QT y RT, siendo también una recomendación la inmunoterapia. Para las recomendaciones de nivel 2, la terapia más frecuente fue QT y RT, después inmunoterapia y el tratamiento dirigido fue algo menos frecuente. Si bien, la NGS es una tecnología bien establecida y sus ventajas han sido ampliamente demostradas, a día de hoy aún carece de la aprobación regulatoria estandarizada (38).

10.3 Biopsia líquida

En ciertas situaciones clínicas nos podemos encontrar dificultades para obtener muestras tumorales (biopsia o citología), por lo que en los últimos años ha surgido una técnica para poder obtener material tumoral a partir de ADN tumoral libre de

células circulantes en sangre, lo que denominamos biopsia líquida (*Figura 8*). La biopsia líquida implica la recolección de sangre u otros fluidos corporales como orina, saliva o líquidos pleurales de los que se pueden obtener células tumorales circulantes, el ADN circulante libre (ADNcl) y ADNtc, proteínas y diferentes vesículas incluyendo exosomas y material tumoral circulante plasmático. De este modo, podemos analizar el perfil molecular del tumor y monitorizar la evolución en respuesta tanto a tratamientos como a factores ambientales. Así la biopsia líquida permite evitar a los pacientes procedimientos invasivos o cuando hay un acceso difícil a la lesión, aunque el patrón de referencia para la secuenciación clínica y diagnóstico es la muestra de tejido tumoral.

Se ha observado que el ADNcl aumenta drásticamente con el daño celular o la necrosis. En los pacientes con cáncer los niveles de ADNtc son mayores que en la población sana, puesto que hay un incremento del recambio celular. La vida media del ADNcl es entre 1 y 2,4 horas. Este análisis ha recibido una gran expectación debido a sus posibles aplicaciones en la medicina personalizada.

Las indicaciones de realización de biopsia líquida pueden requerirse para una detección precoz o cribado, evaluación de la heterogeneidad molecular de la enfermedad en general, re-biopsia si la muestra inicial no ha sido suficiente, monitorización tumoral pre/postratamiento gracias a los biomarcadores puesto que como la vida media del ADNtc es corta la información proporcionada se puede decir que es a tiempo real, identificación de dianas moleculares sobre las que dirigir terapias (biomarcadores), evaluación precoz de respuesta al tratamiento y desarrollo de resistencias. La concentración de ADNtc también se ha considerado como un marcador predictivo de supervivencia al determinarse en pacientes postquirúrgicos o tras RT (5).

Estudios recientes han demostrado que las biopsias líquidas se pueden usar de manera efectiva para controlar la aparición de resistencia durante el curso del tratamiento, como ha podido ser el mecanismo de resistencia adquirida a las terapias contra el EGFR. La resistencia adquirida a Gefitinib o Erlotinib en aproximadamente el 60% de los pacientes con CP se desarrolla a través de la aparición de variantes como la sustitución de una treonina por una metionina en el codon 790 del exón 20 en EGFR (T790M). Estos resultados se obtuvieron inicialmente al examinar biopsias de pacientes que recayeron durante la terapia inmunogénica con anti-EGFR y luego se confirmaron mediante análisis de plasma, proporcionando el primer ejemplo de que

la resistencia a las terapias dirigidas contra tumores sólidos se puede detectar de manera no invasiva en la sangre de los pacientes (39,40).

Algunos estudios han evaluado la posibilidad de realizar el análisis genómico a partir de ADNtc mediante NGS, de tal modo que nos llevaría a definir un perfil más individualizado para cada paciente y por tanto poder realizar una terapia dirigida, teniendo información a tiempo real de la evolución tumoral, permitiendo modificar el tratamiento en caso de ser necesario, mediante una técnica no invasiva y evitándole al paciente efectos adversos o toxicidad innecesaria de terapias sin indicación empírica. La ESMO evaluó la capacidad de realizar el genotipado del plasma mediante NGS basado en amplicón y la reacción en cadena de la polimerasa digital de gotas de plasma (ddPCR), de forma comparativa, en pacientes con CPCNP en estadio IIIB y IV con genotipo conocido. Se demostró la capacidad de NGS para la detección sensible de una gran cantidad de alteraciones moleculares y, de forma precoz, mecanismos de resistencia al tratamiento. El NGS basado en amplicón es una alternativa potencialmente prometedora para la evaluación de los biomarcadores genómicos, aunque actualmente no puede sustituir a las pruebas de tejido (8).

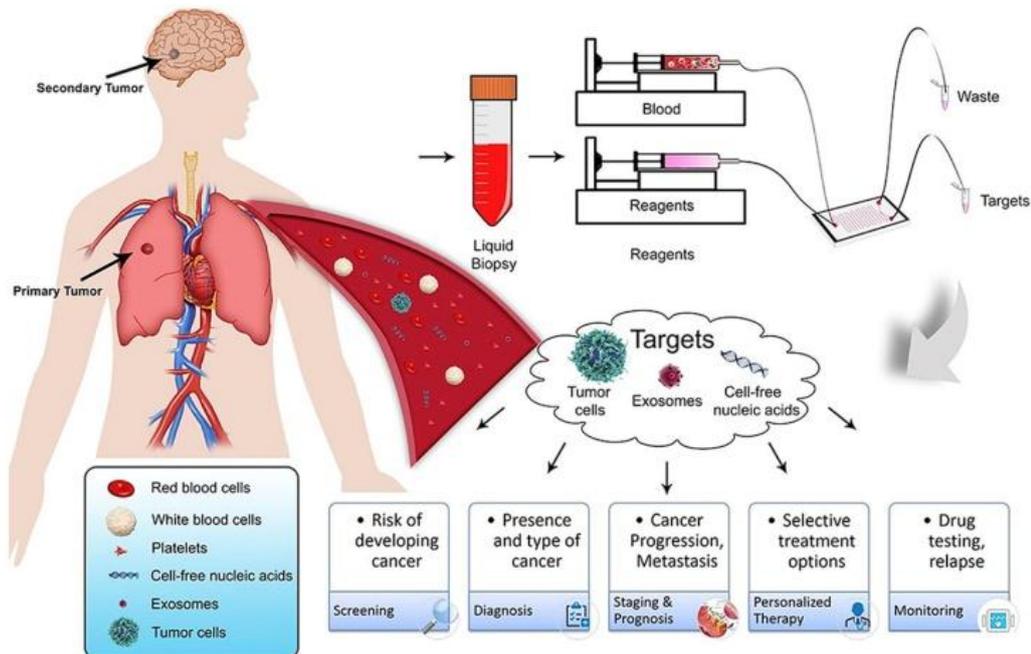


Figura 8. Biopsia Líquida (24).

11. Sistema Internacional para la clasificación del CP: TNM 8ª edición, 2017

La estadificación del CP, entendida como la clasificación de la extensión anatómica de la enfermedad en grupos según el pronóstico, persigue varios fines. Además de la estimación pronóstica, la estadificación anatómica es esencial para planificar el tratamiento, evaluar los resultados e intercambiar información de forma inequívoca. La clasificación anatómica actual del CP utiliza los descriptores tumor (T), nódulos adenopáticos (N) y metástasis (M), es válida para cualquier estirpe de CP y está avalada por todas las sociedades científicas mundiales. Debe utilizarse tanto para el CPCNP como para el CPCP. En función de esta clasificación se puede establecer un pronóstico y un prototipo para el tratamiento (41).

T (Tumor)

Tx: Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia.

T0: Sin evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor \leq 3 centímetros (cm) en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal).

T1a (mi): Adenocarcinoma mínimamente invasivo.

T1a: Tumor \leq 1 cm en su mayor diámetro.

T1b: Tumor \leq 2 cm en su mayor diámetro.

T1c: Tumor \leq 3 cm en su mayor diámetro.

T2: Tumor $>$ 3cm pero \leq 5 cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características: afecta al bronquio principal independiente de la distancia de la carina principal pero sin afectar a la misma, invade la pleural visceral, asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar afectando parte o todo el pulmón.

T2a: Tumor $>$ 3cm pero \leq 4 cm en su mayor diámetro.

T2b: Tumor $>$ 4 cm pero \leq 5 cm en su mayor diámetro.

T3: Tumor $>$ 5 cm pero \leq 7 cm en su mayor diámetro o asociado con nódulo(s) tumoral(es) separados en el mismo lóbulo del tumor primario o invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal y los tumores del sulcus superior), nervio frénico y pericardio parietal.

T4: Tumor > 7 cm en su mayor diámetro o asociado con nódulo(s) tumoral(es) en un lóbulo ipsilateral distinto del tumor primario o invade cualquier de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral y carina.

N (Gánglios)

(Figura 9).

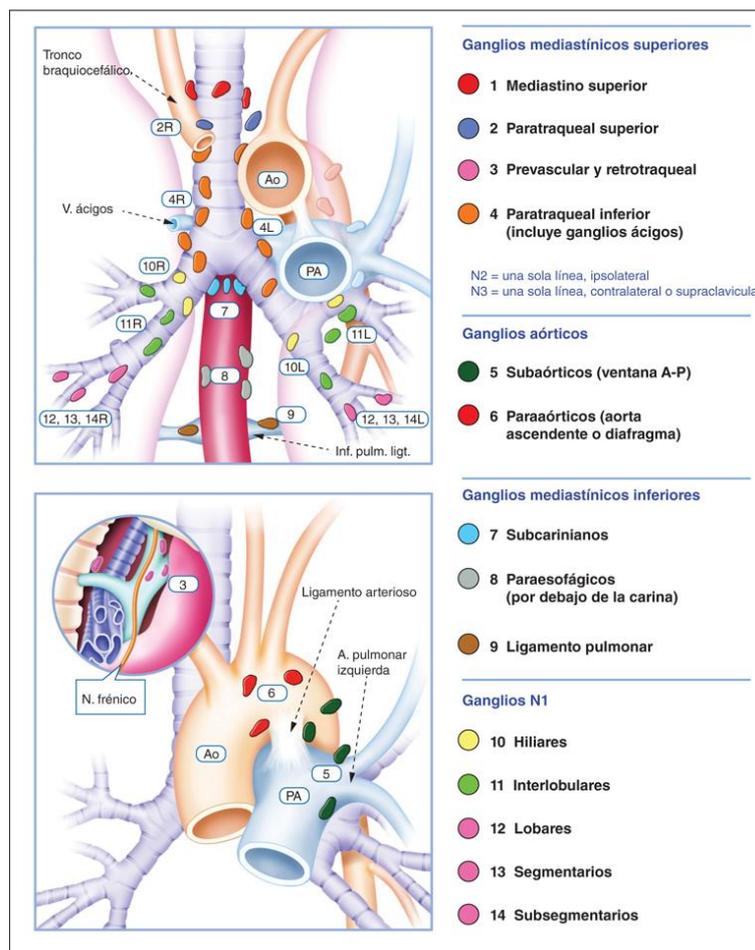
Nx: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

No: No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales.

N1: Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa.

N2: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales.

N3: Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 9. Zonas ganglionares y estaciones (42).

M (Metástasis)

M0: No existen metástasis a distancia.

M1: Existen metástasis a distancia.

M1a: Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral, nódulos tumorales pleurales o pericárdico o derrame pleural o pericárdico maligno.

M1b: Metástasis extratorácica única.

M1c: Metástasis extratorácicas múltiples en un o más órganos (42).

12. Estadificación en base al TNM y tratamiento

El proceso de estadificación comprende la evaluación del tumor en sí: localización, tamaño e invasión de estructuras adyacentes. Debido al progreso en los conocimientos, al desarrollo de nuevas herramientas pronósticas y al avance de las técnicas diagnósticas, la metodología de estadificación está en permanente evolución. En la estadificación hay que considerar el momento clínico en el que se efectúa. La estadificación llevada a cabo antes del tratamiento es la estadificación clínica (TNMc) y puede incluir métodos quirúrgicos, es crucial para seleccionar el tratamiento. Cuando se incluye el estudio anatomopatológico, pasa a ser estadificación patológica (TNMp), cuyo máximo interés es la estimación pronóstica (41).

Teniendo en cuenta las nuevas opciones diagnósticas de las que disponemos, esto ha permitido modificar los algoritmos terapéuticos. La medicina personalizada ha brindado a los pacientes con CPCNP la posibilidad de implementar tratamientos de inmunoterapia y terapias dirigidas. En el caso de la inmunoterapia, la condición imprescindible es la presencia de PD-L1 en la membrana de las células tumorales; y la terapia dirigida, a día de hoy, sólo se han destinado a pacientes en estadio IV (22). Aunque debe tenerse en cuenta que, la expresión de PD-L1 puede elevarse en pacientes con un controlador oncogénico, la terapia dirigida debe tener prioridad sobre el tratamiento con un inhibidor del punto de control inmunitario (36).

Es de esperar que, en un futuro próximo, la estadificación anatómica se enriquezca con el análisis de factores biomoleculares que, indudablemente, mejorarán la toma de decisiones terapéuticas, así como su valor pronóstico.

Los niveles de recomendación y grados de evidencia aquí comentados aparecen recogidos en el *Anexo II*.

12.1. Estadios I-II

La Cx es el tratamiento de elección (IB). Este procedimiento será posible siempre que el tumor sea resecable y el paciente sea operable, ambos criterios deberán ser valorados.

Los criterios que nos llevarían a desestimar la intervención pueden ser: generales, pulmonares y cardiovasculares.

El tipo de resección quirúrgica va a depender de la extensión de la enfermedad, ubicación del tumor y comorbilidad del paciente. La lobectomía o la resección pulmonar anatómica, asociada a linfadenectomía mediastínica es la resección recomendada (IB), aunque en pacientes de alto riesgo quirúrgico, la segmentectomía o resección sublobar puede ser una opción aceptable (IB) (3,5,20,43). Si los márgenes son positivos en pacientes sin comorbilidades importantes, se recomienda resección complementaria o si no es posible podremos recurrir a radioterapia postoperatoria (PORT) (44). En los últimos años está aumentando la realización de VATS, con menor comorbilidad y misma supervivencia (45).

En pacientes no candidatos a Cx con ganglios negativos de ≤ 5 cm se valorará como tratamiento la radioterapia ablativa esterotáctica (SART), pero si también existe contraindicación para SART se puede aplicar la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) (24). La quimioterapia adyuvante (QTa) basada en cisplatino aporta beneficio y debe ofrecerse a todos los pacientes candidatos en estadio II; considerándola en el estadio IB, sobre todo si presenta factores de mal pronóstico, puesto que ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia (4-15%). Debe tenerse en cuenta que si el tumor es < 4 cm, sin nódulos satélites y sin adenopatías hiliares la Cx es suficiente (3,20,43) (Tabla 10).

12.2. Estadio III

Lo primero que debe definirse es si la enfermedad es resecable o no, fundamentalmente por la afectación mediastínica (N2-3). Los criterios de irreseabilidad comprenden diferentes grados de afección de estructuras mediastínicas, vía aérea, presencia de derrame pleural o pericárdico de etiología maligna. A estas situaciones añadimos la invasión de cuerpos vertebrales, metástasis a distancia, a excepción de metástasis únicas resecables (cerebral, suprarrenal). En líneas generales:

- Enfermedad resecable: estadios T3N1 y algunos T4N0-1, se puede plantear Cx y QTa (preferiblemente doblete de cisplatino) (IA). La PORT en N2 parece mejorar la supervivencia y se administra después de la QTa.
- Enfermedad potencialmente resecable: en N2 (<2 cm) se puede valorar quimioterapia neoadyuvante (QTn) acompañada en ocasiones de RT de inducción y considerar posteriormente Cx según respuesta. Si es posible se realizará quimiorradioterapia concomitante (QT-RT); si no, se planteará QT seguida de RT (tratamiento secuencial). En los tumores de Pancoast, el tratamiento de elección es la QT-RT seguida de Cx.
- Enfermedad irresecable: en caso de ECOG 0-1 (*Anexo I*), sin comorbilidad y con buena función pulmonar se realizará QT-RT; tras ello y como terapia de consolidación se opta por Durvalumab si PD-L₁ ≥ 1%, mejorando la supervivencia libre de progresión (SLP). Para los pacientes con ECOG 2 (*Anexo I*) y/o comorbilidad y/o función pulmonar deteriorada el tratamiento será QT seguida de RT. La mayoría de los pacientes en estadio IIIA-N2, y IIIB son candidatos exclusivamente a tratamiento radical con QT y RT (3,5,20,43) (*Tabla 10*).

	T1 a b c	T 2 a	T 2 b	T3	T4
No	IA Cx o SBRT	IB Cx o SBRT	IIA Cx±QTa	IIB Cx±QTa	IIIA QT-RT ±Cx
N1	IIB Cx±QTa	IIB Cx±QTa	IIB Cx±QTa	IIIA QT + Cx o RT	IIIA QT-RT ±Cx
N2	IIIA QTn±Cx o RT	IIIA QTn±Cx o RT	IIIA QTn±Cx o RT	IIIB QTn± CX o RT	IIIB QT-RT
N3	IIIB QT-RT	IIIB QT-RT	IIIB QT-RT	IIIC QT-RT	IIIC QT-RT
M1	IV Nuevas líneas de tratamiento				

Tabla 10. Estadaje y tratamiento de CPCNP (22).

12.3. Estadio IV

En esta fase, ha habido un gran avance en las terapias, permitiendo pasar de un tratamiento basado en quimioterapia sistémica a realizar un tratamiento dirigido condicionado por la presencia o ausencia de marcadores moleculares.

12.3.1. Tratamiento sistémico. Medidas paliativas

Los pacientes con ECOG 2 son subsidiarios de esta terapia puesto que los estudios reportados hasta la fecha demuestran un aumento de la SG, aunque siempre debe ser una decisión individualizada. Los objetivos fundamentales en este contexto son aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente. Como primera línea de tratamiento en estos pacientes, se encuentran la terapia combinada con doblete de platino, preferiblemente carboplatino, aunque presenta mayores tasas de toxicidad. Siendo el tratamiento de elección a QT, podría asociarse a RT si hay hemoptisis, síndrome vena cava superior, atelectasia, parálisis de cuerda vocal, taponamiento cardiaco, metástasis cerebrales, metástasis óseas dolorosas, afectación del plexo braquial o compresión medular. En caso de existir comorbilidad importante es más aconsejable optar por la QT con un agente único (vinorelbina, gemcitabina, docetaxel). La cirugía prácticamente no tiene ninguna indicación, salvo casos seleccionados de metástasis únicas a nivel pulmonar, suprarrenal o cerebral. La RT en este estadio se reservará para tratamiento paliativo de síntomas derivados de metástasis a nivel óseo o cerebral. En caso de derrame pleural maligno se realiza drenaje mediante toracocentesis evacuadora para paliar la disnea y si hay recidiva, se plantea la pleurodesis o colocación de catéter pleural tunelizado (46).

12.3.2. Nuevas líneas de tratamiento. Marcadores moleculares

En los últimos años se han desarrollado nuevas modalidades de tratamiento con fármacos dirigidos, que en ocasiones consiguen mejores resultados que la QT por lo que pueden sustituirla y en otros casos complementarla. El enfoque del tratamiento sistémico se individualizará teniendo en cuenta factores clínico-patológicos (edad, histología, comorbilidades) y biológico-moleculares (mutaciones o traslocaciones en los genes).

Los biomarcadores en sangre periférica se correlacionan con la carga tumoral, siendo de fácil acceso. Lo que permite su análisis en diferentes momentos en el tiempo, además de no depender de factores como la heterogeneidad intratumoral (4).

En el caso CPNCP, el adenocarcinoma es el subtipo que presenta mayor cantidad de alteraciones en oncogenes. Las mutaciones oncogénicas que podemos encontrar se localizan con más frecuencia en el gen K-RAS (25-30%), en el EGFR (10-15%), en reordenamientos en el gen de la ALK (4%) y el ROS1 (1-2%), así como en los genes HER2, MET y RIT1, y los oncogenes de fusión que implican, NRG1, NTRK1, RET y BRAF (Gráfico 11) (11,26). Por último, se ha descrito la expresión de PD-L1 como diana terapéutica, manifestándose entre el 23 al 28% de los pacientes con CPCNP (25). La frecuencia de aparición de estas mutaciones o expresión del PD-L1 es mayor en mujeres y en no fumadores, aunque su proporción varía en relación con el tipo histológico (21,47).

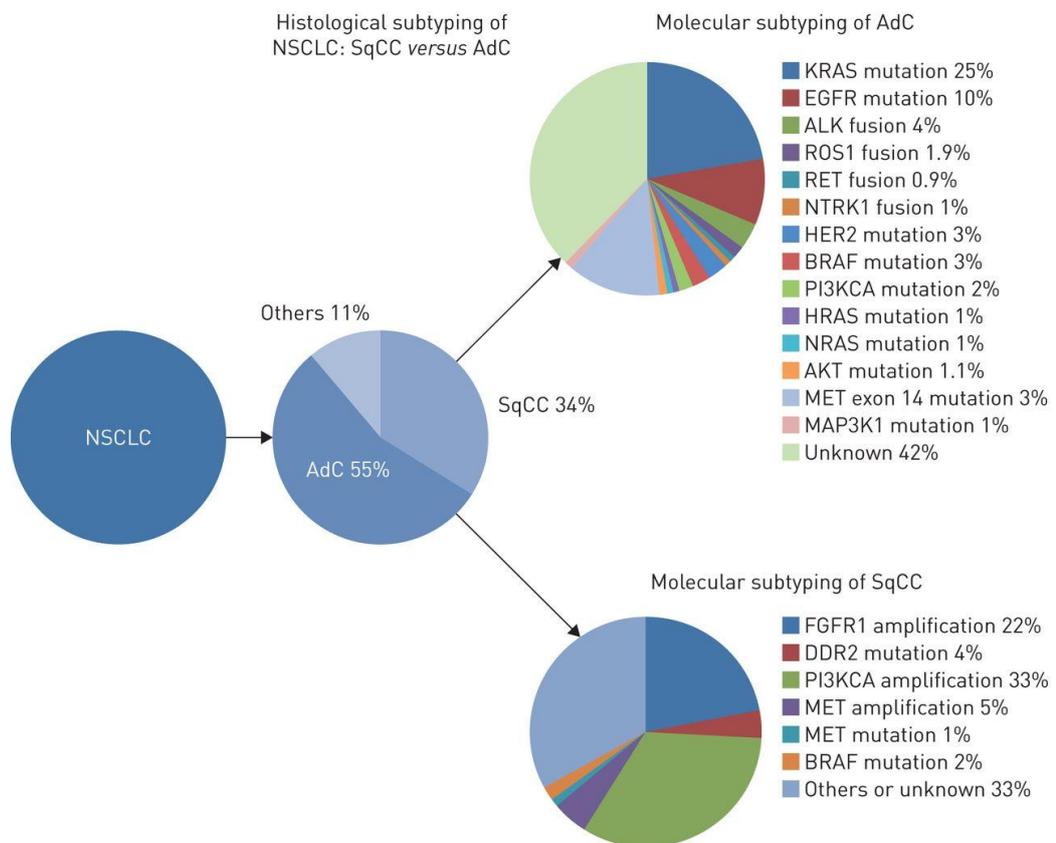


Gráfico 11. Mutaciones en el CPCNP. CP de células no pequeñas (NSCLC), adenocarcinoma de pulmón (AdC), CP escamoso (SqCC) (48).

En este punto podemos diferenciar dos posibles líneas de tratamiento basadas en el diagnóstico molecular que incluye la nueva clasificación. Por un lado, estará la inmunoterapia basada en la detección de PD-L1 y, por otro lado, la localización de alteraciones moleculares específicas contra las que dirigir fármacos inhibidores de tirosina quinasas.

12.3.2.1. Inmunoterapia

La inmunoterapia es una técnica terapéutica dirigida a estimular el sistema inmunitario frente a las agresiones de determinados agentes infecciosos u oncológicos. En este campo podemos encontrar vacunas, factores de crecimiento y anticuerpos monoclonales (49). En 1957, se describió por primera vez el carácter antigénico de los tumores y su importancia en el desarrollo de dicha patología (50).

En el tema que nos ocupa, nos centraremos en los anticuerpos monoclonales actuando como terapia dirigida para inhibir proteínas de células cancerígenas, constituyendo un medio de opsonización para que las células cancerígenas puedan ser detectadas por el sistema inmune, ya que disponen de medios para pasar desapercibidas (Figura 12).

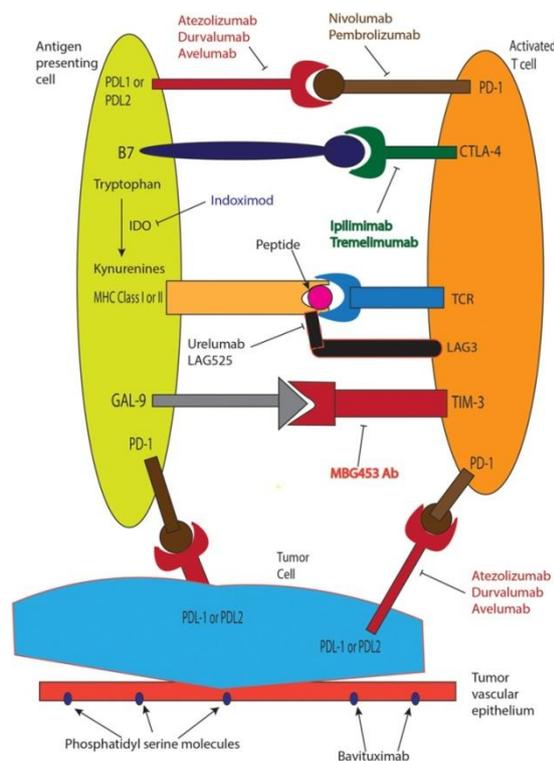


Figura 12. Mecanismo de acción de los agentes inmunoterapéuticos (51).

12.3.2.1.1. PD-L1

El proteína de muerte programada 1 (PD-1) es un receptor expresado por los linfocitos T citotóxicos en su superficie, cuyo ligando es una proteína transmembrana de tipo 1, el PD-L1, que habitualmente se expresa en todas las células del organismo. Esta interacción constituye un mecanismo de protección frente al reconocimiento inmunológico, evitando así fenómenos de autoinmunidad. Las células tumorales, son capaces de evadir el ataque inmunitario expresando en su superficie el PD-L1, de tal modo que pasan desapercibidas al sistema inmune y siendo detectadas como células sanas, lo que inactiva el ataque por parte de los linfocitos T. La pérdida de la función efectora de los linfocitos T expuestos de forma crónica a los antígenos tumorales acaba por provocar agotamiento. Las terapias desarrolladas van encaminadas al bloqueo del PD-L1 de las células tumorales, haciendo resurgir el mecanismo de punto de control inmunitario (52).

Nivolumab

El Nivolumab es un anticuerpo inhibidor del punto de control de la muerte celular de tipo IgG4 humanizado, interrumpiendo la señal mediada por PD-1, devolviendo al sistema inmune su función antitumoral (53).

El Nivolumab en comparación con Docetaxel en un estudio en fase III en pacientes con CPCNP no escamoso avanzado (ensayo CheckMate 057) ha demostrado mejorar la SG (12,2 meses frente a 9,4 meses). En el caso de los pacientes con CPCNP de tipo escamoso (ensayo CheckMate 017) mostró una mediana de SG de 9,2 meses con Nivolumab frente a 6,2 meses con Docetaxel. La tasa de SPL al año fue de 19% para el brazo de Nivolumab y 8% para el brazo con tratamiento con Docetaxel. Además, se vieron menos eventos adversos relacionados con el tratamiento en el caso de Nivolumab. El Nivolumab fue aprobado por la FDA para pacientes con CPCNP que progresa durante el tratamiento con quimioterapia con doblete de platino en 2015 (53–56).

Pembrolizumab

El Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4 humanizado altamente selectivo contra PD-1, al igual que Nivolumab. El estudio en fase III KEYNOTE-010 confirmó la eficacia y seguridad de la inhibición de PD-1 con

Pembrolizumab en pacientes con CPCNP avanzado previamente tratado. Se hizo una comparativa entre el uso de Docetaxel y Pembrolizumab, en el que se seleccionaron los pacientes en función del grado de expresión de PD-L1. Este estudio constituyó el primer ensayo clínico aleatorizado donde se utilizó prospectivamente el PD-L1 como biomarcador. La mediana de SG fue de 14,9 meses en el brazo tratado con 2mg/kg de Pembrolizumab, 17,3 meses en el brazo de 10mg/kg de Pembrolizumab frente a 8,2 meses en el grupo de Docetaxel. En 2015, la FDA aprobó el Pembrolizumab para pacientes con CPCNP, demostrándose previamente la presencia de PD-L1 con IHQ obligatoria (56).

En el estudio KEYNOTE-189 incluyeron pacientes con CPCNP no escamoso que no habían sido tratados previamente y que no presentaban mutaciones en EGFR ni ALK. Demostró que al adicionar Pembrolizumab al tratamiento quimioterápico basado en Pemetrexed y un fármaco a base de platino, aumentaba la SG (69,2% frente al 49,4%) y la mediana SLP (8,8 meses frente a 4,9 meses), siendo la frecuencia de efectos adversos similar en ambos brazos (57).

Atezolizumab

El Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti PD-L1, que actúa inhibiendo a PD-L1 y las interacciones PD-1 con PD-L1 y B7-1, devolviendo la capacidad de inmunidad contra el cáncer (58). En el ensayo IMpower150 en fase III abierto y aleatorizado se evaluó en pacientes con CPCNP metastásico que no habían recibido previamente tratamiento con QT, ECOG 0-1 (*Anexo I*) y cualquier nivel de expresión de PD-L1, Atezolizumab en combinación con Paclitaxel y carboplatino, con o sin Bevacizumab (agente antineoplásico contra el factor de crecimiento del endotelio vascular). La adición de Atezolizumab al tratamiento quimioterápico junto con Bevacizumab más quimioterapia mejoró significativamente la SLP y la SG en pacientes con CPCNP no escamoso en estadio IV, independientemente del grado de expresión de PD-L1 y el estado de alteración genética de EGFR o ALK (59).

Durvalumab

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G tipo 1κ (IgG1κ), que bloquea de manera selectiva la

interacción de PD-L1 con PD-1 y CD80 (B7.1). En el ensayo PACIFIC, en fase III, aleatorizado en el que se midió la eficacia de este fármaco tras QT-RT, se demostró un aumento de la mediana de SLP de 17,2 meses frente a 5,6 con placebo y la SG a los 24 meses fue del 66,3%, siendo en el caso de placebo de 55,6% (60).

12.3.2.1.2. CTLA-4

El CTLA-4 es el otro punto de control inmunitario citotóxico asociado a los linfocitos T, al igual que PD-1. El CTLA-4 se expresa en la superficie de los linfocitos T citotóxicos, y se une a su ligando el B7 (CD80 o CD86) expresado en una célula presentadora de antígeno (CPA). Esta interacción impide que B7 se una al coestimulador habitual CD28 (homólogo de CTLA-4), unión necesaria para que se active el linfocito T. Las células tumorales como mecanismo de adaptación sobreexpresan CTLA-4 de tal forma que inactivan a los linfocitos T (61).

Ipilimumab

El Ipilimumab es un anticuerpo contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos humanos que se une a CTLA-4, evitando las interacciones con CD80 y CD86, que inducen respuestas inmunitarias al activar a los linfocitos T, el CTLA-4 inhibe la activación de los linfocitos T (51).

El anticuerpo anti-CTLA-4 (CTLA4ab) Ipilimumab fue aprobado por primera vez por la FDA para el tratamiento del melanoma metastásico en 2011 (62). Este fármaco ha sido aprobado para el tratamiento del melanoma en España actualmente aparece en las guías americanas como tratamiento de primera línea en asociación con Nivolumab en pacientes con CPCNP en estadio IV con independencia de expresión de PD-L1, demostrando un aumento de la SG (17,1 meses y 14,9 meses) frente al uso de QT asociada a Nivolumab (62,63).

12.3.3. Estadio IV sin mutaciones impulsoras

La terapia de primera línea viene determinada por el estado funcional del paciente. En los pacientes con ECOG 0-1 (*Anexo I*) se determina la proporción de expresión de PD-L1 (TPS).

Si el TPS es $\geq 50\%$ se recomienda como tratamiento de primera línea Pembrolizumab (IA) (64), pero si hay progresión se recomiendan los dobletes de platino (evidencia IB) y se deja como última opción la administración

conjunta de Docetaxel con o sin Nintedanib o bien de forma aislada Pemetrexed (65,66).

En caso de que el TPS sea <50%, se debe hacer una diferenciación entre el tratamiento del CPCNP escamoso y el no escamoso.

- En el caso del CPCNP no escamoso, se pueden optar por varias posibilidades como primera línea de tratamiento: cualquier doblete a base de platino que incluya un agente de tercera generación es válida para TPS <50% o desconocido (IA) (67), la QT basada en platino y combinada con Pemetrexed (IIA) (68), a esta última combinación podemos añadirle inmunoterápicos (Pembrolizumab, Atezolizumab) (57,69), o bien, optar por dobletes de QT asociada a Bevacizumab con o sin Atezolizumab (67,70,71). Si hay progresión de la enfermedad o efectos adversos, y no se había optado por una línea de tratamiento que incluyera inmunoterápico, se puede añadir, incluyendo en este grupo una opción más, Nivolumab, además de Pembrolizumab y Atezolizumab; también se podría agregar Pemetrexed si no se había prescrito antes o bien utilizar una línea con menos evidencia: Docetaxel con o sin Nintedanib, que formarán parte a su vez del último escalón (53,56,64) (*Gráfico 13*).
- Por otro lado, para el tratamiento del CPCNP escamoso, la primera línea de tratamiento nos ofrece tres opciones. En primer lugar, dobletes a base de platino con la adición de un agente citotóxico de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, taxanos) (IA) (67). La adición de inmunoterapia con Atezolizumab o Pembrolizumab, supone un incremento en la SLP según los datos reportados hasta el momento en el estudio que aún está en fase de reclutamiento (última actualización 30 Abril de 2020) (72), aunque también puede hacerse únicamente con QT. Como he mencionado en el caso del CPCNP no escamoso la segunda línea de tratamiento, en caso de haber progresión o bien efectos secundarios, y no se había optado por una línea de tratamiento que incluyera inmunoterápico, se puede añadir en esta fase, incluyendo en este grupo una opción más, Nivolumab, además de Pembrolizumab (siempre que TPS sea $\geq 1\%$) y Atezolizumab (IA). Otra opción sería tratamiento con Docetaxel (IB), que también puede ser la tercera línea de tratamiento en

caso de no haberse recurrido a ella hasta el momento (53,56,64) (Gráfico 14).

En los pacientes con ECOG 2 (Anexo I), independientemente de si se trata del subtipo histológico escamoso o no escamoso, el tratamiento de primera línea se realiza como se ha mencionado con QT sistémica. En pacientes con estado funcional más deteriorado por la presencia de comorbilidades, edad o esperanzada de vida reducida (ECOG 3-4) (Anexo I), la terapia se basa en el tratamiento de soporte (46) (Gráficos 13 y 14).

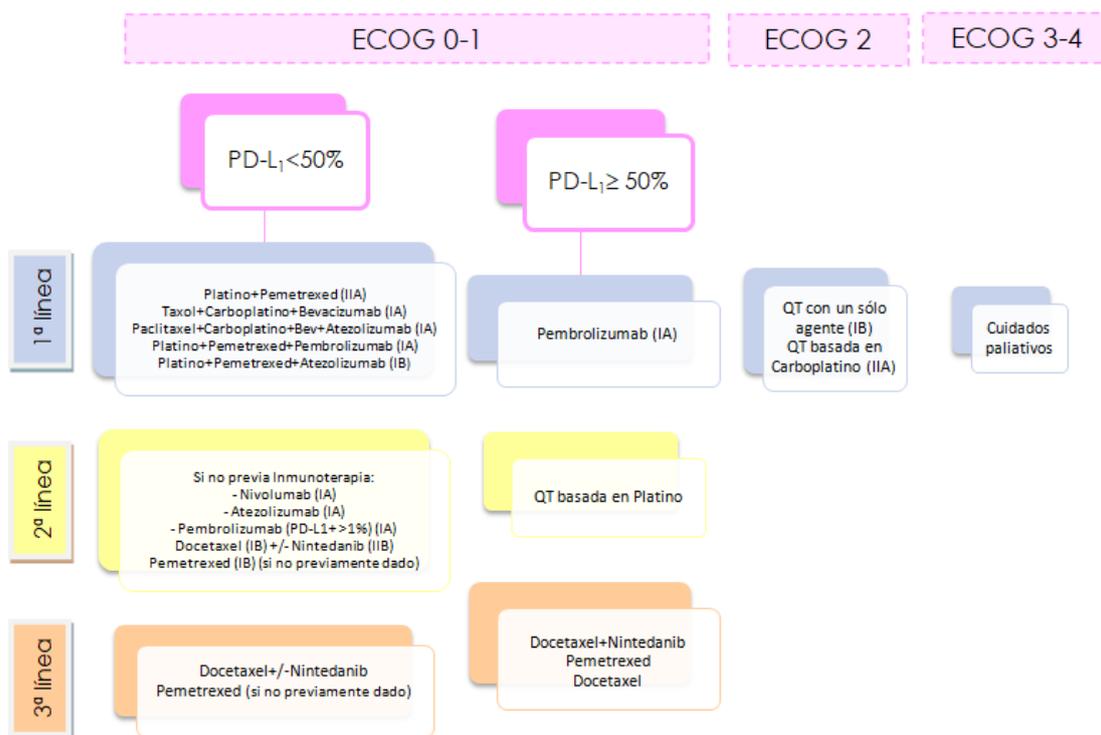


Gráfico 13. Tratamiento del CPCNP no escamoso (22).

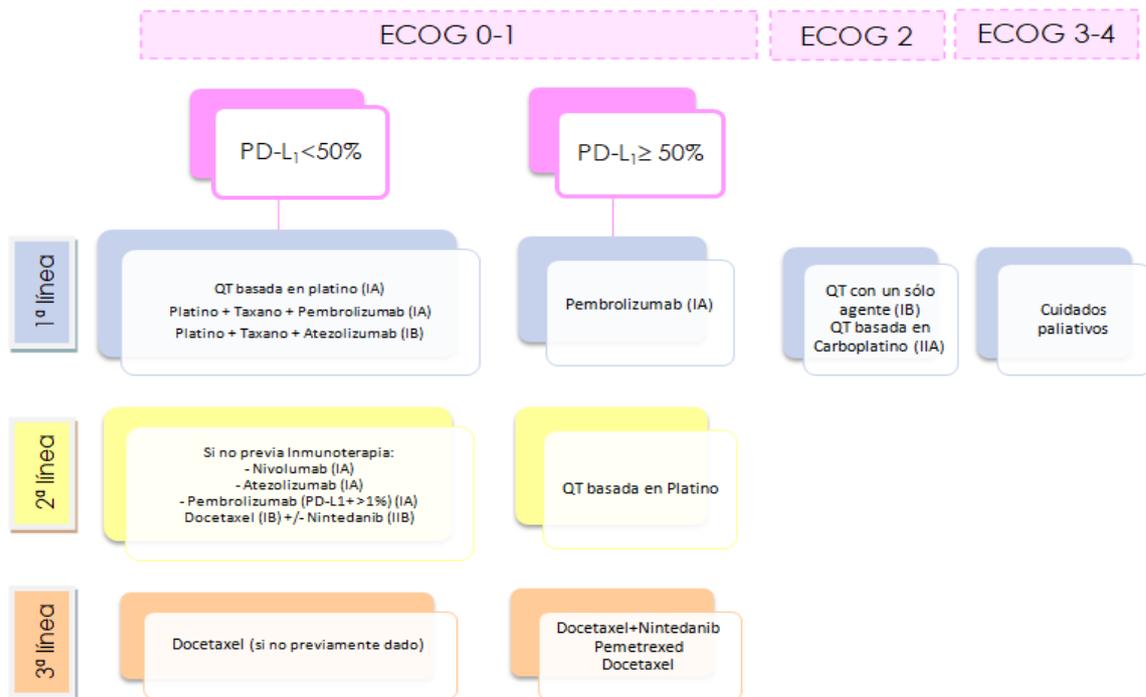


Gráfico 14. Tratamiento del CPCNP escamoso (22).

12.3.4. Mutaciones conductoras. Tratamiento TKi dirigidos

La presencia de mutaciones somáticas contra las que dirigir determinados inhibidores de tirosina quinasa (TKi) establecen un papel predictivo en tasa de respuesta (TR), SLP y SG cuando administramos terapias específicas (20).

En la última actualización de la guía de pruebas moleculares para la selección de pacientes con CP para el tratamiento con TKi dirigidos se recomienda su realización rutinaria en CPCNP avanzado, es decir, en estadio IV o proceso incurable, ya que ha demostrado tener un impacto en los resultados de los pacientes (IA). En la última guía establecida por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y Sociedad Española de Patología (SEP) se detallan en función de las mutaciones o alteraciones al método y el tipo de muestra a analizar. Esto se ha visto repercutido por la última actualización de clasificación de la OMS, que como se ha comentado incluye por primera vez criterios estandarizados para muestras de biopsia pequeña y citologías, además de piezas de resección (46,73).

Actualmente se recomiendan pruebas iniciales ROS-1 (mutación excluyente) junto con la determinación simultánea mutaciones en el EGFR y las traslocaciones del gen ALK; y de resultar negativos se recomienda determinar MET, HER₂, KRAS y BRAF-V600E por NGS (21,22,47).

12.3.4.1. EGFR

El EGFR es un receptor de tirosina quinasa (TK), que normalmente encontramos en la superficie de células epiteliales y sobre expresado en algunas variedades de tumores, como es el caso del CPCNP. En el año 2004 fueron descritas mutaciones somáticas en el gen del EGFR, las cuales conllevan a la activación de mecanismos que conducen al proceso de carcinogénesis. Todas las alteraciones de la secuenciación de EGFR se detectaron dentro de los exones 18 a 21 del dominio de TK, siendo todas ellas heterocigotas, confirmándose así su origen somático (47,74). En los CPCNP, estas mutaciones se encuentran en el 10-15% de estos pacientes (74). Para la detección de estas mutaciones debe realizarse mediante la PCR, prueba que ha demostrado mayor sensibilidad para detectar de forma fiable mutaciones en muestras pequeñas, quedando las pruebas de IHQ relegadas (48,75).

Las mutaciones más frecuentes para este gen son las deleciones del exón 19 y la mutación de exón 21 (L858R en el 40% de los casos), suponiendo un 85-90% del total (73), si incluimos las duplicaciones y/o inserciones en el exón 20 suponen un 94% (76). Estas mutaciones han permitido el desarrollo de terapias dirigidas contra estos oncogenes, aumentando la sensibilidad a los TKi. Las mutaciones ocurren con mayor frecuencia en el subtipo histológico adenocarcinoma (40% frente al 3%), en fumadores (51% frente al 10%), en mujeres (42% frente al 14% en varones) y en población asiática (30% frente a 8%); sin que se viera asociación con la edad, estadio o SG. Es de destacar que supone la primera alteración molecular en no fumadores (76).

No siempre estas mutaciones se asocian con buenas respuestas a los TKi, este es el caso de las inserciones del exón 20 y la mutación T790M (exón 20), esta última se asocia al tratamiento previo con TKi de EGFR, pudiendo encontrarse en torno al 50% de los casos. Se ha demostrado resistencia a Gefitinib y Erlotinib cuando existe la mutación EGFR T790M (77). Incluso ya se ha detectado una mutación que surge posteriormente a T790M, tras el tratamiento con Osimertinib, es la C797S, la cual se ha podido detectar mediante NGS (48).

En la nueva guía americana para la realización de pruebas moleculares se recogen las siguientes recomendaciones: los adenocarcinomas de pulmón con mutaciones en el gen EGFR, que progresen tras el tratamiento dirigido con TKi por resistencia clínica secundaria a dicha terapia, mediante un nuevo diagnóstico molecular, deberá descartarse la mutación EGFR T790M y en caso de detectarse se optará por un tratamiento dirigido de 3ª generación contra dicha mutación. Para esta identificación puede recurrirse a la detección de ADNtc pero si el resultado es negativo debe confirmarse mediante muestra tumoral puesto que es un método con limitaciones técnicas en la práctica clínica, utilizando preferiblemente tecnología NGS tanto para EGFR como para, ALK y ROS1 (75).

Erlotinib

Erlotinib es un inhibidor reversible de la TK específica del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR, también llamado HER1), provocando la inhibición selectiva de la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células que sobreexpresan EGFR. Fue aprobado como tratamiento de primera línea en 2011 por la EMA. Demostró mejorar la SLP en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa o cualquier otro tipo de terapia antitumoral, portadores de esta mutación activadora frente al uso de quimioterapia como tratamiento de primera línea (9,7 meses frente a 5,2 meses) (78). Actualmente constituyen la segunda línea de tratamiento en las guías americanas, por detrás de Afatinib (36); sin embargo en la guía elaborada por la SEOM (2018) se incluyen como tratamientos de primera línea, con evidencia IA, Erlotinib, Gefitinib y Afatinib (22).

Gefitinib

Gefitinib es un inhibidor reversible de la TK específica del EGFR, el cual inactiva de forma selectiva la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células que sobreexpresan EGFR. Este fármaco fue aprobado por la EMA en 2009, tras realizar estudios comparativos con el uso de QT en pacientes con CPCNP avanzado con presencia de mutaciones en EGFR, asociando una mejor tolerabilidad y calidad de vida. Uno de los estudios (79), demuestra un aumento de la SLP de 10,8 meses frente a 5,4 meses, con una mediana de SG de 30,5 meses (79–82).

Afatinib

Afatinib es un TKi irreversible específico del EGFR, el cual inactiva de forma selectiva la proliferación y la inducción de la apoptosis de las células que sobreexpresan EGFR, pudiendo presentar mayor capacidad de inhibición incluso frente a la mutación T790M en comparación con Erlotinib y Gefitinib (83). Fue aprobado por la EMA en 2013 y, ha demostrado tener mejores resultados que el tratamiento con QT en cuanto a los datos de SLP y SG en pacientes con CPCNP avanzado que presenten mutaciones en EGFR. Paz-Ares et al., demostraron que no había diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento con Gefitinib y Afatinib (diferencia numérica 3,4 meses) (84–88).

Dacomitinib

Dacomitinib es un TKi irreversible de EGFR de 2ª generación, fue aprobado por la EMA a principios de 2019. Este fármaco fue valorado como el tratamiento de primera línea de los pacientes con CPCNP en estadio metastásico con mutaciones en el EGFR, al comparar los resultados con Gefitinib. Demostró aumentar la SLP hasta 14,7 meses frente a los 9,2 meses con Gefitinib, los efectos adversos importantes tuvieron mayor frecuencia en el brazo de Dacomitinib (9% frente al 4%), se registraron dos fallecimientos en el grupo de Dacomitinib y una en el brazo de Gefitinib, la mediana de SG fue mayor para el grupo de Dacomitinib (34,1 meses frente a 26,8 meses). Este fármaco ha conseguido buenos resultados en el aumento de la SG pero también registra efectos adversos con más frecuencia, por ello en las guías americanas se prefiere utilizar Osimertinib (89,90).

Osimertinib

Osimertinib es un TKi de 3ª generación irreversible de EGFR que inhibe tanto las mutaciones sensibilizantes del EGFR como aquellas que confieren resistencia (mutación T790M de resistencia a los TKi), fue aprobado por la FDA en 2018 (91). La reciente actualización del estudio FLAURA, en el que se valora el tratamiento de primera línea con Osimertinib comparado con Erlotinib o Gefitinib en los pacientes con CPCNP avanzado con mutaciones en el EGFR, demuestra un aumento en la SLP (18,9 meses frente a 10,2

meses), un incremento en la TR (17,2 meses frente a 8,5 meses), un menor número de reacciones adversas importantes (34% frente a 45%), una menor progresión a nivel de sistema nervioso central (6% con osimertinib, 15 % con Erlotinib o Gefitinib) y una mediana de SG de 38,6 meses frente a 31,8 meses. Además también ha demostrado mejores resultados frente al uso de la combinación platino con Pemetrexed. Constituye la primera línea de tratamiento, tanto en pacientes no tratados previamente con TKi como en pacientes que progresan o desarrollan la mutación T790M del exón 20 tras una primera terapia con TKi, aproximadamente el 60% (IA) (39,92).

12.3.4.2. ROS1

El ROS1 es un receptor de TK, que podemos observar alterado debido a reordenamientos en el 1-2% de los CPCNP, con mayor frecuencia en no fumadores, pacientes jóvenes, adenocarcinomas, en mujeres, en pacientes de raza asiática, aunque no tienen una evidencia consistente; pero sí que hay evidencia de que esta mutación podemos encontrarla en aquellos casos en los que hay ausencia de alteraciones en EGFR, KRAS, BRAF o HER2. Esta mutación fue identificada por primera vez en 2007, en un estudio que tenía por objeto la investigación de la actividad de la TK en líneas celulares de CPCNP (93). Las nuevas recomendaciones incluyen en el estudio de ROS1 en todos los pacientes con adenocarcinoma y puede considerarse en pacientes con carcinoma escamoso en estadio metastásico si la histología muestra un patrón mixto. La detección de ROS1 puede realizarse mediante IHQ, pero debe conformarse mediante algún método molecular como puede ser NGS o si no es posible mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) (94).

En estos pacientes, Crizotinib junto con Entrectinib constituye la primera línea de tratamiento para estadios metastásico, obteniendo resultados en los que observamos una respuesta del 70 al 80%, además de ser bien tolerados, presentando Entrectinib mayor toxicidad (81,82).

Crizotinib

Crizotinib es un inhibidor de TK de molécula pequeña de ALK, ROS1, y otro receptor de protooncogen TK, MET (95). Fue aprobado para el tratamiento del CPCNP por la FDA en 2016 (96). En la última actualización de los resultados que ofrece un estudio acerca de este fármaco con una tasa de

respuesta específica del 72%, ha demostrado una mediana de SG de 51,4 meses (siendo el tiempo más largo reportado hasta la fecha con una terapia dirigida) y una mediana de SLP de 19,3 meses, alcanzando a los 48 meses una probabilidad de supervivencia del 51% (97).

12.3.4.3. ALK

El ALK es una proteína transmembrana que funciona como receptor de TK, que se localiza en el cromosoma 2. La alteración del gen ALK fue descrita en 1989 en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (98). Las mutaciones de este gen que localizan con mayor frecuencia en pacientes con CPCNP, fue descrita por primera vez en 2007. Se tratan de traslocaciones con fusión génica de ALK y la proteína asociada a microtúbulo de equinodermo 4 (EML4), originando una proteína que da lugar a una activación constitutiva del dominio de la quinasa ALK con gran actividad oncogénica. Los reordenamientos del ALK podemos encontrarlos en torno al 2-7% de los pacientes con CPCNP (99,100), se encuentran con mayor frecuencia en jóvenes, nunca fumadores y en el subtipo histológico adenocarcinoma. En caso de encontrar mutaciones ALK en pacientes con CPCNP de tipo escamoso, tendrán histología mixta (101).

En el diagnóstico molecular se debe determinar las mutaciones ALK en todos los pacientes con CPCNP no escamoso en estadio metastásico mediante técnicas de IHQ porque su positividad se correlaciona con la capacidad de respuesta a TKi (102). Pueden detectarse también por IHQ, NGS o PCR a tiempo real (RT-PCR), siendo todos estos métodos validados y de altísima especificidad (102,103).

Alectinib

Alectinib es un inhibidor altamente selectivo de ALK que ha demostrado tener actividad sistémica y frente a metástasis cerebrales, ya que atraviesan la barrera hematoencefálica. Fue autorizado por la FDA en 2015 y por la EMA en 2017. Está indicado como tratamiento de primera línea en CPCNP avanzado con mutaciones ALK como en pacientes que han adquirido resistencia a Crizotinib (también considerado terapia de primera línea) (IA). La eficacia de este fármaco fue probada en ensayos clínicos donde se contrastó con Crizotinib. Los eventos de progresión de la enfermedad

fueron mayores en el brazo de Crizotinib (41% frente a 68%), siendo también mayor la progresión en SNC (45% para Crizotinib y 12% para Alectinib). La tasa de efectos adversos importantes fue mayor en el grupo de Crizotinib. La mediana de SLP fue de 25,7 meses en el brazo de Alectinib y 10,4 meses en el grupo de Crizotinib. En otro estudio de soporte se obtuvieron resultados similares, en este caso el Comité Independiente de Monitorización de Datos Clínicos anticipó la finalización del estudio al haberse alcanzado el objetivo principal de superioridad de Alectinib frente a Crizotinib en SLP (104,105).

Ceritinib

Ceritinib es un inhibidor potente altamente selectivo de ALK y ROS1, con actividad sistémica y frente a metástasis cerebrales, ya que atraviesan barrera hematoencefálica, al igual que Alectinib. Está indicado como tratamiento de primera línea en CPCNP avanzado con mutaciones ALK como en pacientes que han adquirido resistencia a Crizotinib (IA). Fue aprobado por la EMA en 2015. Los estudios han demostrado superioridad frente a QT y a Crizotinib. En el caso de no haber recibido previamente tratamiento, los resultados fueron 16,6 meses en el grupo de Ceritinib frente a 8,1 meses con QT. Otro estudio que utilizó Ceritinib en pacientes que habían progresado tras tratamiento la mediana de SLP fue de 5,4 meses frente a 1,6 meses con QT (106,107).

Lorlatinib

Lorlatinib es un inhibidor de 3ª generación de quinasas con actividad contra la ALK y ROS1 a nivel sistémico, y con penetrancia en el SNC. Fue aprobado por la EMA a principios de 2019, tan solo un año de desfase con la FDA (108). Constituye la alternativa en pacientes con CPCNP avanzado con mutación que han progresado con Crizotinib y al menos otro inhibidor de ALK, Alectinib como tratamiento de primera línea o Ceritinib en terapia de primera línea (109). La primera del estudio tenía por objetivo demostrar la seguridad de este fármaco en pacientes que habían adquirido resistencia a los TKi ALK de 2ª generación. En una segunda fase, no se excluyó a pacientes no tratados, demostrando también buenos resultados (mediana de SLP 7 meses), lo que lo convertiría en la mejor terapia desarrollada hasta

el momento para pacientes con CPCNP con ALK positivo, hayan o no recibido tratamiento previo (109,110).

Brigatinib

Brigatinib, un TKI ALK de próxima generación, tiene una eficacia sólida en pacientes con CPCNP y ALK positivo, que es refractario al Crizotinib por desarrollo de resistencia. Fue aprobado por la EMA a finales de 2018. El estudio ALTA 1-L, evaluó su eficacia frente a Crizotinib en pacientes con CPCNP avanzado y ALK positivo sin tratamiento previo, dando como resultado un aumento de la SLP a 12 meses para Brigatinib (67% frente a 43%), siendo la tasa de supervivencia esperada a los 12 meses de 67% para Brigatinib y del 21% para Crizotinib. La eficacia de Brigatinib fue superior tanto a nivel sistémico como en la progresión por metástasis cerebrales (111,112).

12.3.4.4. BRAF-V600E

El gen BRAF da lugar a una quinasa serina/treonina quinasa que forma parte de la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK, encargada del crecimiento celular. Las mutaciones del gen BRAF, descritas desde 2002, provocan una activación continua de la vía MAPK, lo que provoca un aumento de la proliferación tumoral y el crecimiento (113). En general las mutaciones en el gen BRAF se dan en el melanoma (50%) pero también en otros tumores, observándose en el 1-2% de los adenocarcinomas de pulmón, siendo la más común la V600E (originalmente designada como V599E) (50-60%) (114,115). Actúan como mutaciones excluyentes de las alteraciones de EGFR o los reordenamientos de ALK, siendo una mutación conductora alternativa, encontrándose con mayor frecuencia en fumadores o exfumadores (87% frente al 45%) y en mujeres. Las implicaciones pronósticas no están bien definidas, pero en la nueva actualización la guía establecida por la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomienda realizar las pruebas BRAF en pacientes con adenocarcinoma de pulmón en estadio avanzado, utilizando para ello paneles de secuenciación génica multiplexados (46).

Dabrafenib y Trametinib

Dabrafenib es un inhibidor de la quinasa RAF (incluso BRAF) presente en la vía MAPK, mientras que el Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y muy selectivo de las quinasas MEK1 y MEK2 (componentes de la vía de señalización MAPK). Trametinib inhibe la activación de MEK por BRAF, inhibiendo así la proliferación celular. De este modo ambos interfieren en la misma vía pero a distintos niveles. Su uso combinado para esta patología fue aprobado por la FDA en 2017. Los ensayos realizados tanto en pacientes con CPCNP con mutación BRAF V600E, que ya habían recibido una terapia previa como para los que no habían sido tratados previamente reportaron datos en los que demuestran actividad antitumoral. En los pacientes tratados previamente se observó un TR del 63,2%, efectos secundarios graves en el 56% (pirexia, anemia, estado confusional), una mediana de SLP de 9,7 meses y la SG 18,2 meses. En el caso de los que no habían recibido terapia previa la TR fue del 64%, efectos secundarios graves en el 69% de los casos (pirexia, aumento AST y/o ALT, disminución de la fracción de eyección), la mediana de supervivencia fue de 10,9 meses y la SG de 24,6 meses (116,117). La SEOM y la NCCN avalan su indicación con una evidencia IIA (22,36).

13. Discusión

En los últimos 10 años, el tratamiento del CPCNP ha sufrido una metamorfosis que ha traído como consecuencia un aumento significativo de supervivencia especialmente en los pacientes en estadio avanzado o metastásico. En gran medida, esto se ha visto favorecido por el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular de mayor efectividad y precisión. Los tratamientos ya no se seleccionan de forma sistematizada en base al tipo histológico, comorbilidad de paciente y estadio al diagnóstico, sino que ahora se perfila la estrategia terapéutica dirigiendo fármacos contra dianas moleculares con alta especificidad. Además, los pacientes se ven beneficiados de un menor índice de efectos adversos no deseados y menor toxicidad, lo que conlleva a una mejora en su calidad de vida. Todo ello nos está acercando a un enfoque etiológico, diagnóstico y terapéutico individualizado, lo que podemos denominar medicina personalizada.

A nivel etiológico, de forma todavía inmadura Tsay et al. plantean que patrones de expresión génica que antes se consideraban relevantes en la patogénesis del CP, en realidad están asociados con el aumento de microbiota en las vías aéreas inferiores por microorganismos orales (30).

En el caso de pruebas diagnósticas moleculares, a principios de la década de los años 90 hasta 2003 que comenzó la secuenciación genómica usando la técnica de Sanger, momento en el que finalizó el proyecto “Genoma Humano”, se planteó la creación de bases de datos. Esto supuso un gran avance colectivo de la comunidad científica, que de otro modo supondría un arduo trabajo para cada uno de los grupos de investigación (7,24).

En 2006, se instauró la técnica NGS, un poderoso instrumento para la medicina a gran escala, que implica un flujo formidable de información hacia las bases de datos. Además su coste y accesibilidad han ido mejorando hasta llegar a constituir una herramienta en la investigación y en la clínica, tanto en el campo diagnóstico como para ayudar al tratamiento del cáncer (37,118). Autores tales como Shendure et al.(7), Li et al.(24) y Morganti et al.(116) proponen la creación de bases de datos para disponer de una gran plataforma que aúne la información, permitiendo predecirse de forma más certera el impacto de las variaciones tanto somáticas como germinales encontradas, y clasificarlas en estratos según el grado de evidencia científica en relación con las terapias aprobadas por la FDA.

La FDA aprobó nuevos mecanismos de la NGS, esto explica que Dy et al. realizaran un análisis retrospectivo para valorar las recomendaciones aprobadas de realización de NGS por parte de los oncólogos y las indicaciones pautadas para cada variante de forma concreta (38). Este tipo

de análisis ayuda a la posible detección de variables que hasta ahora podrían haber pasado desapercibidas o a dirigir las líneas de investigación para encontrar fármacos contra mutaciones que se presentan con alta frecuencia en determinados tumores. Además abren la posibilidad de realizar nuevas indicaciones farmacológicas más personalizadas para cada paciente según su patología y, abren la posibilidad a encontrar y tratar otras alteraciones genéticas y/o tumores, las cuales se han prescrito en la práctica clínica. A través de los sistemas de vías (o *Pathways*), se recolectan datos desde diferentes centros permitiendo aumentar las indicaciones de inclusión de los pacientes en ensayos clínicos o al menos crear una base para después seleccionarlos para su evaluación. Cabe destacar que, el CP se encuentra en el grupo de tumores con mayor presencia de alteraciones de nivel 1 o 2, lo cual supone una vía potencial para el desarrollo hacia el progreso de la terapia dirigida.

Por el contrario, respecto a la utilización en el campo de las mutaciones, Guibert et al. en su trabajo apuestan por el uso de NGS sobre una muestra de plasma para la detección precoz de resistencias a los tratamientos dirigidos a mutaciones en EGFR (8). Sin embargo, NGS no está exenta de limitaciones, razón por la cual Li et al. ponen de manifiesto las contradicciones que tiene el uso de paneles de diagnóstico de pequeño tamaño y específicos para cada tipo de tumor, que implicaría el estudio limitado de genes que estén involucrados únicamente en dicho tumor (24).

En cuanto a las muestras obtenidas, la biopsia líquida se abre una nueva posibilidad no invasiva que permite monitorizar la evolución de la enfermedad y el tratamiento a tiempo real. Algunos autores como Rolfo et al.(5), Merker et al.(119) y Arcila et al.(40) se muestran favorables a su uso en situaciones en las que haya que rebiospsiar al paciente, haya alguna imposibilidad para acceder al tumor, o el estado clínico del paciente sea subóptimo. Además se ha demostrado que en el caso de la mutación EGFR T790M permite la detección de resistencias farmacológicas, considerándose únicamente el valor predictivo positivo y como seguimiento en la terapia dirigida. Aunque en esos casos estaría justificada la recolección de ADNtc aun contando con una S y E moderadas. En contraposición, estos autores también reflejan en sus estudios las barreras que a día de hoy presenta esta técnica; Merker et al. plantean que no hay una metodología concisa para llevar a cabo la toma de la muestra sanguínea, además puede presentarse una inexactitud respecto al origen del ADNtc que puede provenir de un origen primario o metastásico, o incluso de un tumor primario de origen distinto, que ha pasado desapercibido (119). Se debe tener precaución, ya que dichas variaciones pueden detectarse en pacientes sanos sin que ello implique la condición ineludible de cáncer. Rolfo et al. añaden a todo lo citado, que la cantidad de material tumoral extraído a

partir de la biopsia líquida es pequeña (5). Ambos autores ultiman señalando que la biopsia líquida no sustituye a la muestra de tejido que sigue siendo la muestra de elección.

Dentro de las posibilidades terapéuticas, la inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento del CPCNP. Particularmente en aquel con expresión de PD-L1, ECOG 0-1 (*Anexo I*) y en el que se ha descartado la presencia de otros biomarcadores oncogénicos (EGFR, ALK), donde se ha posicionado como la primera línea de tratamiento, al demostrarse mediante varios ensayos clínicos que mejora notablemente la supervivencia, el perfil de seguridad e incluso la calidad de vida de los pacientes. Entre estos ensayos clínicos destacan KEYNOTE-024 (64), KEYNOTE-042 (120), KEYNOTE-189 (121) y KEYNOTE-407 (57) que comparan los datos de supervivencia y seguridad de Pembrolizumab solo o en asociación con QT o QT sola.

La evaluación de eficacia de Atezolizumab fue demostrada en los estudios IMpower150 (59) y IMpower130(122) al demostrar un aumento de la supervivencia en adenocarcinoma al adicionarse a otros anticancerígenos y al contrastarlos con datos ofrecidos con QT, aunque también lo plantean como alternativa si fracasase la terapia dirigida. Tanto Nivolumab como Durvalumab también demostraron aumentar esta supervivencia en estudios tales como CheckMate 227 (123), MYSTIC (124) y PACIFIC (60), aunque en el caso de CheckMate 227, lo hace al combinar el uso de Nivolumab junto Ipilimumab, siendo que este último fármaco aún no ha sido aprobado por la EMA para esta indicación. Por último, Sivan et al. en un estudio preliminar proponen que Bifidobacterium influye sobre el efecto de la terapia anti PD-L1 incrementando la modulación de la inmunoterapia, aunque no excluyen la influencia de otros patógenos (29).

Siguiendo la línea de las opciones de tratamiento, la terapia dirigida contra mutaciones conductoras, su evidencia sólo está claramente establecida en pacientes con CPCNP en estadio IV y habiéndose demostrado previamente su representación (22). La presencia de EGFR, objetivo oncogénico mejor determinado en estos pacientes, establece como su primera línea de tratamiento Erlotinib, Gefitinib o Afatinib, al demostrar por autores como Rosell et al.(78), Wu et al.(125) y Maemondo et al.(79), que mejora la SLP y la tolerancia frente a QT. Aunque ninguno de ellos ha podido afirmar que estos TKi aumenten la SG frente a QT; concluyen que pueden constituir una alternativa cuando no es posible la QT como también señalaron Inoue et al. en su estudio (126). Cuando se desarrolla resistencia a T790M, cosa que ocurre con cierta frecuencia, actualmente se dispone de Osimertinib, el cual constituye también una opción de primera línea en presencia de mutaciones EGFR, mejorando la TR y SLP, respaldando la detección T790M en ADNtc, como lo exponen Mok et al. en su trabajo (39).

En pacientes con CPCNP en estadio IV en el caso que presenten mutaciones en el gen ROS1 y ALK se dispone hoy en día como tratamiento de primera línea, de algunos fármacos que tienen en común estas dianas terapéuticas, Crizotinib, Ceritinib y Lorlatinib (97,106,109). Solomon et al. manifiestan en su artículo la eficacia de Crizotinib ante la presencia de alteraciones en el gen ALK (127) y Shaw et al. observaron que en el caso de existir mutación en el gen ROS1, contrastado en ambos casos con QT, que se mejoraba la SLP y la TR, siendo mayores los efectos adversos para los pacientes del estudio que tenía como criterio de inclusión la positividad de ALK (97). Posteriormente, el estudio global en fase III, ALEX demostró un aumento notable de la SLP con Alectinib frente a Crizotinib a pesar de ser necesaria una mayor duración del tratamiento con el primero (128). El ensayo ASCEND-4 mostró cifras superiores en cuanto a SLP a favor de Ceritinib frente a QT, para pacientes con presencia de alteraciones en ALK y con eventos adversos similares en ambos grupos; así como en el caso de presentar mutaciones en ROS1 (106), estudio que fue respaldado por Cho et al.(129). Shaw et al. estudiaron de forma simultánea la eficacia de Lorlatinib frente a las alteraciones en ALK y ROS1, aunque con una evidencia más cuestionable (109). En lo que respecta a Brigatinib, el estudio ALTA-1L también demostró mayor eficacia en pacientes con CPCNP positivo para ALK, siendo la SLP y la TR, tanto sistémica como intracraneal, mayores en el brazo de Lorlatinib en contraste con Crizotinib (111).

Los TKi dirigidos contra BRAF-V600E han demostrado actividad antitumoral, pero los efectos adversos que se reportan hacen que su perfil de seguridad sea mejorable según Planchard et al.(116). No obstante, Mok et al. establecen mayor riesgo de toxicidad al adicionar alguna de las terapias dirigidas expuestas al tratamiento quimioterápico, causando una merma en la SG (130).

14. Conclusiones

- Los conocimientos que se expone en la presente revisión invitan a acercarnos a la comprensión del proceso de carcinogénesis y los factores que en él se ven implicados.
- El diagnóstico molecular permite englobar los CP de una misma estirpe de forma específica a través de la IHQ.
- La biopsia líquida aunque tiene un alto potencial por delante tiene un campo de aplicaciones en la práctica clínica aún reducido, puesto que presenta limitaciones importantes.
- La técnica NGS se postula como puntera con múltiples aplicaciones en el área de la oncología, aportando amplias ventajas sobre las técnicas de secuenciación del genoma.
- Tanto la biopsia líquida como NGS, ofrecen la posibilidad de disponer de forma no invasiva material tumoral en tiempo real permitiendo hacer seguimiento y plantear modificaciones del tratamiento en diversos momentos.
- Las nuevas técnicas de diagnóstico abren la posibilidad de establecer métodos de cribado para el CPCNP, que es una cuestión sin resolver hoy en día, y que constituye el principal problema junto con un periodo inicial silente del CPCNP, por lo que se diagnostica muy frecuentemente en fases tardías.
- La esperanza de vida para los pacientes con CPCNP en estadios avanzados o metastásico está consiguiendo incrementarse notablemente aplicando nuevas terapias dirigidas contra dianas más específicas.
- La medicina personalizada se está posicionando paulatinamente como la piedra angular a nivel diagnóstico y terapéutico en el CPCNP, dando mejores resultados en cuanto a eficacia y reacciones adversas.
- La inmunoterapia ha tomado la delantera a los tratamientos convencionales en múltiples situaciones complementándolos o, sustituyéndolos.
- Las terapias dirigidas han conseguido disminuir la toxicidad y mejorar la supervivencia de pacientes con CPCNP.

Bibliografía

1. Sociedad española do Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. www.seom.org. España; 2020.
2. Jiang W, Cai G, Hu PC, Wang Y. Personalized medicine in non-small cell lung cancer: a review from a pharmacogenomics perspective. Vol. 8, Acta Pharmaceutica Sinica B. Chinese Academy of Medical Sciences; 2018. p. 530-8.
3. Schil PE Van, Hellmann MD, Peters S, Guidelines E. ESMO Clinical Practice Guidelines for NSCLC. Ann Oncol. 2019;29(suppl 4):iv192–iv237.
4. Jeyabalan A, Bhatt N, Plummeridge MJ MA. Adequacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples processed as histopathological samples for genetic mutation analysis in lung adenocarcinoma. Mol Clin Oncol. enero de 2016;4(1):119-25.
5. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti G V., Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. Vol. 13, Journal of Thoracic Oncology. Elsevier Inc; 2018. p. 1248-68.
6. Teixidó C, Vilariño N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. Ther Adv Med Oncol. 11 de enero de 2018;10.
7. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. Vol. 26, Nature Biotechnology. Nature Publishing Group; 2008. p. 1135-45.
8. Guibert N, Hu Y, Feeney N, Kuang Y, Plagnol V, Jones G, et al. Amplicon-based next-generation sequencing of plasma cell-free DNA for detection of driver and resistance mutations in advanced non-small cell lung cancer. Ann Oncol. 1 de abril de 2018;29(4):1049-55.
9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, M Austin JH, Beth Beasley M, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. J Thorac Oncol. 2015;10:1243-60.
10. OMS. IARC - Agencia internacional para la investigación sobre el cáncer [Internet]. [citado 17 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.iarc.fr/>
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 1 de noviembre de 2018;68(6):394-424.
12. AECC. Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. 2020 [citado 19 de febrero de 2020]. p. 4. Disponible en: <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes>

13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 8 de enero de 2019;69(1):7-34.
14. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, Weiderpass E, Comber H, Baas P, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988-2010. *Eur J Cancer.* 27 de mayo de 2015;51(9):1144-63.
15. Oriol AJ, Arrieta Narváez PL. *Cáncer de pulmón.* Vol. 12, *Medicine.* 2018.
16. Rosell R, Bivona TG, Karachaliou N. Genetics and biomarkers in personalisation of lung cancer treatment. Vol. 382, *The Lancet.* Lancet Publishing Group; 2013. p. 720-31.
17. Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: Global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep.* 1 de diciembre de 2017;7(1):1-9.
18. Schilsky RL. Implementing personalized cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 1 de julio de 2014;11(7):432-8.
19. Roche. *Medicina personalizada de precisión en España.* 2019;25578.
20. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
21. Hoyos N, Montoro FJ, García JJ, Morales B, Pavón MJ. Revisión Cáncer de pulmón: ¿qué hay de nuevo? Vol. 20, *Revista de Patología Respiratoria.* 2017.
22. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):3-17.
23. Nicholson AG, Gonzalez D, Shah P, Pynegar MJ, Deshmukh M, Rice A, et al. Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of Mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol.* 1 de abril de 2010;5(4):436-41.
24. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. Vol. 19, *Journal of Molecular Diagnostics.* Elsevier B.V.; 2017. p. 4-23.

25. Cruz Hernández JJ, Del Barco Morillo E, Rodríguez Sánchez CA FSE. *Oncología Clínica*. 6^a Edición. Barcelona: Elsevier; 2018.
26. Zander D FC. *Patología pulmonar*. 2^a Edición. Elsevier; 2018. 776 p.
27. Novello S, Stabile L SJ. Diferencias relacionadas con el género en el cáncer de pulmón. El enfoque multidisciplinario de IASLC para la oncología torácica. *IASLC Press Aurora CO*. 2014;45-67.
28. McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani DC, et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet*. 1 de julio de 2017;49(7):1126-32.
29. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* (80-). 27 de noviembre de 2015;350(6264):1084-9.
30. Tsay JCJ, Wu BG, Badri MH, Clemente JC, Shen N, Meyn P, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de noviembre de 2018;198(9):1188-98.
31. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. ESMO Guidelines Committee Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † 29 (suppl 4): iv192-iv237. *Ann Oncol*. 2018.
32. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 1 de febrero de 2015;87(2):193-200.
33. DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA E. Cáncer de células no pequeñas. En: (ESP) WKHA, editor. *Cancer DeVita, Hellman y Rosenberg: principios y práctica de oncología*. 2015. p. 2280.
34. Villar Álvarez F, Muguruza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 1 de julio de 2016;52(7):378-88.
35. Pérez GF, Escribano RS, Vicente AMG, Alcalá AL, Viro JC, Bolton RCD, et al. Guía SEOM-SERAM-SEMNUM sobre el empleo de las técnicas de imagen funcional y molecular en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. *Radiología*. 2018;(xx):1-15.

36. Network NCC. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. 2020.
37. Ruiz-garcia E, Astudillo-de H, Editors V. and Onco-Omics Applications in the Era of Cancer Personal Genomics.
38. Dy GK, Nesline MK, Papanicolau-Sengos A, Depietro P, Levea CM, Early A, et al. Treatment recommendations to cancer patients in the context of FDA guidance for next generation sequencing. *BMC Med Inform Decis Mak*. 18 de enero de 2019;19(1).
39. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 de febrero de 2017;376(7):629-40.
40. Arcila ME, Oxnard GR, Nafa K, Riely GJ, Solomon SB, Zakowski MF, et al. Rebiopsy of lung cancer patients with acquired resistance to EGFR inhibitors and enhanced detection of the T790M mutation using a locked nucleic acid-based assay. *Clin Cancer Res*. 1 de marzo de 2011;17(5):1169-80.
41. Velazquez Salvatierra, A; Cano García, J.R; Moreno casado, P; Espinosa Jiménez, J.; Illana Wolf J. Cáncer de pulmón. Estadificación. Tratamiento quirúrgico. *Neumosur*.
42. Pun Y. Actualización TNM. Estadificación mediastínica. Vol. 20, *Revista de Patología Respiratoria*. Madrid; 2017.
43. NICE. Lung cancer: diagnosis and management. NICE guideline. United Kingdom; 2019.
44. Institut Català d'Oncologia. ICO Praxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. 2016;125.
45. Blackmon SH, Cooke DT, Whyte R, Miller D, Cerfolio R, Farjah F, et al. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus Statement: A Tool Kit to Assist Thoracic Surgeons Seeking Privileging to Use New Technology and Perform Advanced Procedures in General Thoracic Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:1230-7.
46. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of American pathologists/ international association for the. *J Clin Oncol*. 5 de febrero de 2018;36(9):911-9.

47. Felip E, Concha, de Castro J, Gómez-Román J, Garrido P, Ramírez J, et al. Biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol.* 2014;17(2):103-12.
48. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med.* 9 de junio de 2015;21(6):560-2.
49. Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. [citado 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/buscar?q=inmunoterapia&redirect=true>
50. Burnet M. Cancer-A Biological Approach. Viruses Associated With Neoplastic Conditions. *Br Med J.* 13 de abril de 1957;1(5023):841.
51. Bansal P, Osman D, Gan GN, Simon GR, Bumber Y. Recent advances in immunotherapy in metastatic NSCLC. Vol. 6, *Frontiers in Oncology.* Frontiers Media S.A.; 2016. p. 239.
52. Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. Vol. 8, *Nature Reviews Immunology.* Nature Publishing Group; 2008. p. 467-77.
53. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 de octubre de 2015;373(17):1627-39.
54. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 9 de julio de 2015;373(2):123-35.
55. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2016;375(19):1856-67.
56. 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.* 9 de abril de 2016;387(10027):1540-50.
57. 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.* 31 de mayo de 2018;378(22):2078-92.

58. 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*. 21 de enero de 2017;389(10066):255-65.
59. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 1 de mayo de 2019;7(5):387-401.
60. Uemura T, Hida T. Durvalumab showed long and durable effects after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer: Results of the PACIFIC study. Vol. 10, *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company; 2018. p. S1108-12.
61. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways similarities, differences, and implications of their inhibition. Vol. 39, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 98-106.
62. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment-A review from the melanoma perspective and beyond. Vol. 9, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018. p. 1474.
63. Hellmann MD, Paz Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31.
64. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
65. Reck M, Kaiser R, Mellemaard 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*. 1 de febrero de 2014;15(2):143-55.
66. Chang T, Tsao Y, Hanna N, Shepherd FA, Fossella F V, Pereira JR, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *Artic J Clin Oncol*. 2004;22:1589-97.

67. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 10 de enero de 2002;346(2):92-8.
68. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 17 de mayo de 2012;7(5).
69. Papadimitrakopoulou VA, Cobo M, Bordononi R, Longeras PD, Szalai Z, Ursol G, et al. IMpower132: PFS and Safety Results with 1L Atezolizumab + Carboplatin/Cisplatin + Pemetrexed in Stage IV Non-Squamous NSCLC. United States; 2018.
70. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 14 de diciembre de 2006;355(24):2542-50.
71. 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*. 14 de junio de 2018;378(24):2288-301.
72. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodriguez Abreu D, Hussein MA, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol*. 20 de junio de 2018;36(18 suppl).
73. Centeno I, Blay P, Santamaría I, Astudillo A, Pitiot AS, Osorio FG, et al. Germ-line mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR) are rare but may contribute to oncogenesis: A novel germ-line mutation in EGFR detected in a patient with lung adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 16 de mayo de 2011;11:172.
74. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med*. 3 de septiembre de 2009;361(10):958-67.
75. 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 . *J Thorac Oncol*. 1 de marzo de 2018;13(3):323-58.

76. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(5).
77. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 30 de diciembre de 2005;37(12):1315-6.
78. 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.* marzo de 2012;13(3):239-46.
79. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isoke H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2010;362(25):2380-8.
80. Agency EM. Iressa; INN: gefitinib. 2009.
81. Khoo Lee C, Davies L, Wu Y-L, Mitsudomi T, Inoue A, Rosell R, et al. Gefitinib or Erlotinib vs Chemotherapy for EGFR Mutation-Positive Lung Cancer: Individual Patient Data Meta-Analysis of Overall Survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(6).
82. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet.* 22 de noviembre de 2008;372(9652):1809-18.
83. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: Emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. Vol. 6, *OncoTargets and Therapy.* 2013. p. 135-43.
84. Paz-Ares L, Tan E-H, O'byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. 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;28:270-7.
85. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 de agosto de 2015;16(8):897-907.
86. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 1 de febrero de 2015;16(2):141-51.

87. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) vs gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. *Eur Respir J*. 2013;42(Suppl 57).
88. Sequist L V, Yang JCH, 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*. 20 de septiembre de 2013;31(27):3327-34.
89. 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*. 1 de agosto de 2018;36(22):2244-50.
90. Wu YL, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. 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*. 1 de noviembre de 2017;18(11):1454-66.
91. 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*. 11 de enero de 2018;378(2):113-25.
92. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
93. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global Survey of Phosphotyrosine Signaling Identifies Oncogenic Kinases in Lung Cancer. *Cell*. 14 de diciembre de 2007;131(6):1190-203.
94. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Mary ;, Beasley B, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Thorac Oncol J Mol Diagnostics Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:321-46.
95. Shaw AT, Ou SHI, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 20 de noviembre de 2014;371(21):1963-71.

96. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, He K, Fran I, Lemery S, et al. Benefit-Risk Summary of Crizotinib for the Treatment of Patients With ROS1 Alteration-Positive, Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. agosto de 2016;21(8):974-80.
97. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol*. 1 de julio de 2019;30(7):1121-6.
98. Le Beau MM, Bitter MA, Larson RA D et al. The t(2;5)(p23;q35): a recurring chromosomal abnormality in Ki-1-positive anaplastic large cell lymphoma. *Leucemia*. 1989;12:866-70.
99. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2 de agosto de 2007;448(7153):561-6.
100. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2009;27(26):4247-53.
101. Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: A systematic review and meta-analysis. Vol. 9, *PLoS One*. Public Library of Science; 2014.
102. Marchetti A, Di Lorito A, Pace MV, Iezzi M, Felicioni L, D'Antuono T, et al. ALK protein analysis by IHC staining after recent regulatory changes: A comparison of two widely used approaches, revision of the literature, and a new testing algorithm. *J Thorac Oncol*. abril de 2016;11(4):487-95.
103. Minca EC, Portier BP, Wang Z, Lanigan C, Farver CF, Feng Y, et al. ALK status testing in non-small cell lung carcinoma: Correlation between ultrasensitive IHC and FISH. *J Mol Diagnostics*. 1 de mayo de 2013;15(3):341-6.
104. 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*. 1 de julio de 2017;390(10089):29-39.
105. 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*. 31 de agosto de 2017;377(9):829-38.

106. 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*. 4 de marzo de 2017;389(10072):917-29.
107. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, Gridelli C, Kiura K, Liu G, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 de julio de 2017;18(7):874-86.
108. Sociedad española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Lorlatinib para el cáncer no microcítico de pulmón avanzado ALK+ en progresión a Alectinib o Ceritinib en primera línea o a crizotinib y al menos otro ALK-TKI. 2019.
109. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, Besse B, Navarro A, Postel-Vinay S, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 1 de diciembre de 2017;18(12):1590-9.
110. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 1 de diciembre de 2018;19(12):1654-67.
111. Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JC-H, Han J-Y, Lee J-S, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 22 de noviembre de 2018;379(21):2027-39.
112. Sabari JK, Santini FC, Schram AM, Bergagnini I, Chen R, Mrad C, et al. The activity, safety, and evolving role of brigatinib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancers. Vol. 10, *OncoTargets and Therapy*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 1983-92.
113. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27 de junio de 2002;417(6892):949-54.
114. Chen D, Zhang LQ, Huang JF, Liu K, Chuai ZR, Yang Z, et al. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 30 de junio de 2014;9(6).

115. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 15 de agosto de 2013;19(16):4532-40.
116. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 de octubre de 2017;18(10):1307-16.
117. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 1 de julio de 2016;17(7):984-93.
118. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Viale G, Trapani D, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. Vol. 133, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 171-82.
119. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, Diehn M, Hurley P, Lazar AJ, et al. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American society of clinical oncology and college of American pathologists joint review. Vol. 36, *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology; 2018. p. 1631-41.
120. 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.
121. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 22 de noviembre de 2018;379(21):2040-51.
122. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):924-37.

123. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104.
124. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, et al. Durvalumab with or without Tremelimumab vs Standard Chemotherapy in First-line Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: The MYSTIC Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;E1-14.
125. 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.* 1 de febrero de 2014;15(2):213-22.
126. Kobayashi K, Inoue A, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol.* 20 de marzo de 2009;27(9):1394-400.
127. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in *ALK* -Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 4 de diciembre de 2014;371(23):2167-77.
128. 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.* 1 de julio de 2019;14(7):1233-43.
129. Cho BC, Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, et al. Open-label, multicenter, phase II Study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring *ROS1* rearrangement. *J Clin Oncol.* 10 de agosto de 2017;35(23):2613-8.
130. Mok TSK, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, et al. 1. Mok TSK, Kim S-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Yang J-J, Ahn M-J, et al. Gefitinib Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Resistant to First-Line Gefitinib (IMPRESS): Overall Surviv. *J Clin Oncol.* 20 de diciembre de 2017;35(36):4027-34.
131. Pérez-Cruz PE, Acevedo F. Clasificaciones en Gastroenterología Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. Vol. 25, *Gastroenterol. latinoam.* 2014.

132. Khan AR, Khan S, Zimmerman V, Baddour LM, Tleyjeh IM. Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines. *Clin Infect Dis.* 15 de noviembre de 2010;51(10):1147-56.

Anexo I. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (Escala ECOG)

Versión traducida al español de la Eastern Cooperative Oncology Group (131).

Puntaje	Descripción
0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
2	Capaz de caminar y de autocuidado pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula más de 50% de las horas que está despierto
3	Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto
4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla
5	Muerte

Anexo II. Niveles de evidencia y grado de recomendación de la IDSA

Versión original de los niveles de evidencia y grados de recomendación de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (132).

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for use
B	Moderate evidence to support a recommendation for use
C	Poor evidence to support a recommendation
D	Moderate evidence to support a recommendation against use
E	Good evidence to support a recommendation against use
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

NOTE. From [11].

Versión traducida al español de los niveles de evidencia y grados de recomendación de la Infectious Diseases Society of America (IDSA).

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Clase A

Buena evidencia para apoyar una recomendación a favor o en contra del uso.

Clase B

Evidencia moderada para apoyar una recomendación a favor o en contra del uso.

Clase C

Mala evidencia para apoyar una recomendación.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Nivel de evidencia I

Evidencia de ≥ 1 ensayo controlado, aleatorio adecuado.

Nivel de evidencia II

Evidencia de ≥ 1 ensayo clínico bien diseñado, sin aleatorización; de estudios analíticos de cohortes o casos controlados (preferiblemente de > 1 centro); de múltiples series de tiempo; o de resultados dramáticos de experimentos no controlados.

Nivel de evidencia III

Pruebas de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.