RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Nº 326-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 01 de agosto de 2023

VISTO:

El Expediente Administrativo Consignado con el N° 00005131-23 que contiene el Informe Nº 215-2023-GRLL/GGR-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO ONCO MED, emitido por LA Jefe del Dpto., de Oncología Médica, Informe N° 62-2023-GRLL-GRSS/IREN NORTE/DCC/NORMATIVDAD, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad e Informe N°215-2023-GRLL-GGR-GRSS-IREN NORTE-DCC, emitido por l Dirección de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° DIRECTOR GENERAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

CONSIDERANDO:

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° Dirección de Control del Cáncer GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN Norte es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

Que, mediante Resolución Jefatural N° 341-2019-J/INEN, de fecha 05 de setiembre del 2019, se aprobó el "Documento Técnico Tratamiento Oncológico Medico del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas", del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN. con el que se define por escrito y de manera detallada los lineamientos, estandarizar el manejo oncológico médico, establecer directrices para el uso de tratamiento, seguimiento y detección del cáncer de pulmón en células no pequeñas (CPCNP);

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, mediane Informe N° 62-2023-GRLL-GRSS/IREN NORTE/DCC/NORMATIVIDAD, de fecha 25 de julio del 2023, emitido por el responsable d la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable a la Adopción del Documento Técnico: TRATAMIENTO ONCOLOGICO MEDICO DEL CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS, aprobado por Resolución Jefatural N° 341-2019-J/INEN, propuesta presentada por el Departamento de Oncología Médica, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (...);

Que, el Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer

y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente, a través del Informe N° 215-2023-GRLL/GRS-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO. ONCO MED. Solicita aprobar por adopción el Documento Técnico: TRATAMIENTO ONCOLOGICO MEDICO DEL CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS; para el uso institucional del documento técnico descrito en el segundo considerando;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 170-2023-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° Dirección de Control del Cancer GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, el Documento Técnico: "TRATAMIENTO ONCOLOGICO MEDICO DEL CANCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS"; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

ARTICULO SEGUNDO. - **ENCARGAR** a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Dr. MANUEL ALIPIO CEDANO GUADIAMOS
DIRECTOR (e) DEL PROGRAMA SECTORIAL III
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN-NORTE

Distribución:

Interesados	(01)
Informática	(01)
Archivo	(01)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS **N°341-2019-J/INEN**

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Surquillo, 05 de SETIEMBRE de 2019

VISTO:

El Informe N° 362-2019-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Memorando N° 221-2019-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control de Cáncer, el Memorando N° 727-2019-DIMED/INEN de la Dirección de Medicina, el Informe N° 289-2019-DICON/INEN de la Dirección de Control del Cáncer, el Memorando N° 785-2019-OGPP/INEN de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 087-2019-OO-OGPP/INENF de la Oficina de Organización y el Informe N°877-2019-OAJ/INEN de la Oficina de Asesoría Jurídica; y,

CONSIDERANDO:

Que a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley nro.29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el decreto supremo nro.034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el diario oficial El Peruano, el 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF - INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones de sus diferentes Órganos y Unidades Orgánicas;

Que, Informe N° 362-2019-DOM-DIMED/INEN, de fecha 18 de julio de 2019, el Departamento de Oncología Médica de la Dirección de Medicina remite el "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS" para que sea presentado al Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos para su aprobación;

Que, mediante Memorando N° 221-2019-DNCC-DICON/INEN, de fecha 18 de julio de 2019, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control de Cáncer solicita revisión y validación del proyecto del documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS", elaborado por el Departamento de Oncología Médica;

Que, mediante Memorando N° 727-2019-DIMED/INEN, de fecha 19 de julio de 2019, la Dirección de Medicina solicita, en referencia al Informe N° 362-2019-DOM-DIMED/INEN y Memorando N° 221-2019-DNCC-DICON/INEN, información sobre la condición de la solicitud formulada por el Departamento de Oncología Médica;

Que, mediante Memorando N° 088-2019-OO-OGPP/INEN, de fecha 25 de julio de 2019, la Oficina de Organización remite al Departamento de Oncología Médica las observaciones

encontradas en el proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS";.

Que, mediante Informe N° 087-2019-OO-OGPP/INENF, de fecha 07 de agosto de 2019, la Oficina de Organización de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto concluye, en merito a las observaciones levantadas por el Departamento de Oncología Médica mediante MEMORANDO N° 844-2019-DOM-DIMED/INEN y validada por el Departamento de Patología con el Memorando N° 257-2019-DP-DISAD/INEN, con opinión favorable sobre el Proyecto denominado "Documento Técnico Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas.";

Que, mediante Informe N°877-2019-OAJ/INEN, de fecha 21 de agosto de 2019, la Oficina de Asesoría Jurídica señala que el proyecto del Documento Técnico Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas, cumple con la estructura mínima señalada en la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, de fecha 10 de julio de 2019, por lo cual instituye que es viable aprobar tal proyecto, el cual tiene por finalidad brindar los lineamientos del manejo oncológico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en el INEN;

Que, en mérito al sustento técnico de la Oficina de Organización y del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, para la aprobación del "Documento Técnico Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas.", corresponde emitir el acto resolutivo correspondiente para su aprobación;

Que, contando con los vistos buenos de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, del Departamento de Patología y de la Oficina de Asesoría Jurídica;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N°001-2017-SA, Ley N° 30518 - Ley de Presupuesto del Sector Público para el Año Fiscal 2019, y la Resolución Suprema N°011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS", que en anexo forma parte integrante de la presente resolución.

Las disposiciones establecidas en el Documento Técnico Tratamiento Oncológico Médico del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas, son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar a la Oficina de Comunicaciones la difusión de la Presente Resolución Jefatural, así como su publicación en la Página Web Institucional.

ARTÍCULO TERCERO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

DOCUMENTO TÉCNICO

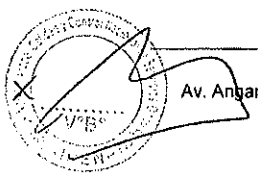
TRATAMIENTO ONCOLÓGICO MÉDICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS





Lima – Perú

2019



Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol. 2003 Aug 15;21(16):3016–24.

81. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, Eberhardt W, Zabeck H, Kollmeier J, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):986–92.

82. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, et al. Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. J Clin Orthod. 2002 Aug 15;20(16):3454–60.

83. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):187–99.

84. 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. 2017 Oct;18(10):1307–16.

Jefe Institucional

M.C. MG. Eduardo Payet Meza

Subjefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Directora General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Mónica Calderón Anticona

Directora General de la Dirección de Medicina

Dra. Silvia Neciosup Delgado

Director Ejecutivo del Departamento de Oncología Médica.

Dr. Henry Gómez Moreno

Autores:

Departamento de Oncología Médica

- M.C. Luis Mas López
- M.C. Mivael Olivera Hurtado de Mendoza
- M.C. Natalia Valdivieso Lama
- M.C. Rossana Ruiz Mendoza
- M.C. Marco A. Gálvez Niño
- M.C. Karina M. Aliaga Llerena
- M.C. Guillermo Valencia Mesías

Revisión:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos

- M.C. Iván Belzusarri Padilla
- M.C. MG Carmela Barrantes Serrano

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN 1
II FINALIDAD 2
III OBJETIVOS 2
3.1 OBJETIVO GENERAL 2
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 2
IV ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V BASE LEGAL 2
VI CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.1.1 ABREVIATURAS 3
6.1.2 DEFINICIONES 4
6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR 4
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10 4
6.4 METODOLOGÍA 5
6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN 5
6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN 7
6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN 8
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 8
6.5.1 DEFINICIÓN 8
6.5.2 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS 8
6.5.2.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA CÁNCER DE PULMÓN: 8
6.5.2.2 MARCADORES MOLECULARES: 9
6.5.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS 9
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 10
6.6.1 MANEJO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS 10
6.6.1.1 ENFERMEDAD TEMPRANA 10
6.6.1.2 ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA 10
6.6.1.3 ENFERMEDAD AVANZADA 11
6.6.1.3.1 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR MUTADO 11
6.6.1.3.2 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ALK POSITIVO 12
6.6.1.3.3 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON REARREGLO DEL GEN ROS1 13
6.6.1.3.4 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LA MUTACIÓN BRAF V600E 14
6.6.1.3.5 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y PD-L1 NEGATIVO O DESCONOCIDO NO CANDIDATOS A INMUNOTERAPIA 14

6.6.1.3.6 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y CUALQUIER EXPRESIÓN DE PD-L1 CANDIDATOS A INMUNOTERAPIA 15

6.6.1.3.7 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y PD-L1 > 50% 15

6.6.1.3.8 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES SIN DRIVER ONCOGÉNICO ACCIONABLE 16

6.6.2 EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO 17

6.6.3 SEGUIMIENTO 20

VII RESPONSABILIDADES 21

VIII ANEXOS 21

ANEXO N° 1. Guías de práctica clínica seleccionadas. 22

ANEXO N° 2. Indicadores para evaluar la implementación del documento técnico. 25

ANEXO N° 3. Clasificación histológica de los tumores de pulmón - OMS versión 2015[abc]. 26

ANEXO N° 4. Estadiaje del cáncer de pulmón de células no pequeñas según AJCC 8VA Edición. 28

ANEXO N° 5. Regímenes de quimioterapia sugeridos para el tratamiento adyuvante. 30

ANEXO N° 6. Regímenes de quimioterapia sugeridos para el tratamiento concurrente con radioterapia. 31

ANEXO N° 7. Régimen de mantenimiento sugerido luego del tratamiento concurrente con quimioterapia y radioterapia. 32

ANEXO N° 8. Tratamiento de primera línea con inhibidores de tirosina kinasa anti EGFR. 33

ANEXO N° 9. Tratamiento subsecuente con inhibidor de tirosina kinasa anti EGFR. 34

ANEXO N° 10. Tratamiento de primera línea con inhibidores de tirosina kinasa anti ALK. 35

ANEXO N° 11. Tratamiento subsecuente con inhibidores de tirosina kinasa anti ALK. 36

ANEXO N° 12. Tratamiento de primera línea en pacientes con rearreglo ros1. 37

ANEXO N° 13. Tratamiento subsecuente en pacientes con rearreglo ROS1. 38

ANEXO N° 14. Tratamiento de primera línea en pacientes con la mutación BRAF V600E. 38

ANEXO N° 15. Tratamiento de primera línea en pacientes con EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión de PD-L1 candidatos a inmunoterapia. 39

ANEXO N° 16. Tratamiento en pacientes con EGFR no mutado, ALK negativo y PDL-1 > 50% 41

ANEXO N° 17. Tratamiento de segunda línea en pacientes sin driver oncogénico accionable. 42

IX BIBLIOGRAFÍA 43

I INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un grave problema de salud pública siendo la principal causa de mortalidad relacionada con el cáncer en hombres y mujeres, y representando más de un millón de muertes por año(1). En Perú, el cáncer de pulmón afecta a casi 3000 pacientes por año y es la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer(2).

Esta enfermedad se puede dividir en dos grupos principales de subtipos histológicos colectivamente conocidos como cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de pulmón de células pequeñas que representan el 85% y 15% del total, respectivamente(3). El CPCNP está conformado principalmente por dos subtipos histológicos, el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas(4).

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de pulmón es el tabaquismo el cual está presente en más del 80% de los casos en países desarrollados, sin embargo, aunque todos los subtipos histológicos están asociados con el hábito de fumar, la asociación es más fuerte el cáncer de pulmón de células pequeñas y en el carcinoma de células escamosas que en el adenocarcinoma, siendo esta última la histología más común en los pacientes no fumadores(5).

Durante los últimos 20 años, el tratamiento para el CPCNP ha evolucionado desde el uso empírico de terapias citotóxicas hasta regímenes más efectivos y mejor tolerados dirigidos a subtipos histológicos y moleculares específicos(6).

La elección del tratamiento depende del estadiaje, el tipo histológico y molecular, siendo la cirugía la terapia más efectiva en los estadíos tempranos y la terapia combinada con quimioterapia y radioterapia para la enfermedad localmente avanzada, sin embargo, a pesar de la intención curativa de estos tratamientos, un alto porcentaje de pacientes recaerá en los 5 primeros años(7), así mismo, la mayoría de pacientes serán diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad lo que conlleva a una alta tasa de mortalidad, por lo que mejorar la supervivencia a largo plazo requerirá de terapias sistémicas más efectivas(6).

Con el desarrollo de las pruebas genéticas, el estudio de biomarcadores y del sistema inmune, se ha logrado identificar mutaciones específicas las cuales son susceptibles de terapia dirigida, así como desarrollar terapias que activen el sistema inmune contra el cáncer. Todo ello ha contribuido a prolongar la sobrevida de los pacientes con enfermedad avanzada y/o en recaída. Así mismo, se están desarrollando ensayos clínicos para emplear estos tratamientos en la enfermedad temprana con resultados alentadores(8).

DIRECCIÓN DE CONTROL DE CÁNCER V°B° INEN

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA INEN

II FINALIDAD

Brindar los lineamientos del manejo oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para el uso de tratamiento en base a medicamentos citotóxicos a instaurar según histología, estadiaje y condición clínica del paciente con CPCNP.

3.2.2 Establecer las directrices para el uso de tratamiento en base a terapia biológica según histología, marcadores moleculares, estadiaje y condición clínica del paciente con CPCNP.

3.2.3 Establecer las directrices para el seguimiento durante y posterior al tratamiento oncológico médico del paciente con CPCNP.

3.2.4 Establecer las directrices para la detección de los eventos adversos producidos por el tratamiento oncológico médico del paciente con CPCNP.

IV ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones del presente documento técnico son de aplicación y de cumplimiento obligatorio de todo el personal del Departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

V BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, con personería jurídica de derecho público interno, autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al sector salud.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.

- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del INEN.
- Decreto Supremo Nº 034-2008-PCM, que califica al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas como Organismo Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.
- Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que apueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales".
- Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, que modifica la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.

VI CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
CPCNP	Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
LDCT	Low-Dose Computed Tomography
MnDCT	Minimal-Dose Computed Tomography
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
ROS-1	ROS proto-oncogene 1
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
TKI	Inhibidores de Tirosina - Kinasa

TMB	Tumor Mutational Burden
TRG	Tasa de Respuesta Global

6.1.2 DEFINICIONES

Término	Definición
Sobrevida libre de progresión*	Periodo de tiempo durante el tratamiento y después del mismo en que el paciente con cáncer permanece vivo y la enfermedad no empeora o avanza.
Sobrevida global*	Periodo de tiempo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.
Tasa de respuesta global*	Porcentaje de pacientes cuyo cáncer disminuye de tamaño o desaparece después del tratamiento.
Oligoprogresión**	Desarrollo de progresión de enfermedad en uno o un limitado número de sitios luego de un tratamiento target que ha resultado previamente en una respuesta (enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa).
Oligometástasis**	Rango de 3 (o menos) o 5 (o menos) metástasis a 6 lesiones activas extracraneales (por ejemplo 3 en hígado y 3 en parénquima pulmonar).
*NIH: Instituto Nacional del Cáncer de Salud de los EEUU. Diccionario del cáncer. 2019 **Canadian Consensus: oligoprogressive, pseudoprogressive, and oligometastasic non-small-cell lung cancer. Curr Oncol. 2019 Feb;26(1):e81-e93	

6.2 PROCESO A ESTANDARIZAR

Tratamiento oncológico médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10

NOMBRE: CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS	
CÓDIGO CIE-10	Nombre
C34	Tumor maligno de los bronquios y del pulmón
C34.0	Tumor maligno del bronquio principal, carina, hilio pulmonar
C34.1	Tumor maligno del lóbulo superior, bronquio o pulmón
C34.2	Tumor maligno del lóbulo medio, bronquio o pulmón
C34.3	Tumor maligno del lóbulo inferior, bronquio o pulmón
C34.8	Lesión de sitios contiguos de los bronquios o pulmón
C34.9	Tumor maligno de los bronquios o pulmón parte no especificada

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 PROCESO DE ELABORACIÓN

- Las directrices del tratamiento citotóxico, terapia biológica, seguimiento y detección de eventos adversos contenidos en el presente documento técnico se basan en las recomendaciones vertidas por las principales guías internacionales National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (9), Cancer Care Ontario (CCO), European Society for Medical Oncology (ESMO) (10,11), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (12) y el Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA) (13).
- La elección de las guías mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como, con un proceso metodológico que describe la jerarquización de la evidencia empleada (Anexo N° 1).
    - La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N° 1). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, GPC NCCN),** según corresponda.

Tabla N° 1: Jerarquización de la evidencia de la NCCN.

Categoría de Recomendación	Definición
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos

    - El Cancer Care Ontario (CCO) ha elaborado cuatro GPC, según el proceso metodológico del Programa en Atención Basada en Evidencia (PEBC, siglas en inglés). Sólo la GPC terapia sistémica y radioterapia adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico completamente resecado estadio I a IIIA, elaborada en conjunto con la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) describe la jerarquización de la evidencia según la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ, siglas en inglés) (Tabla N° 2). El resto de guías realiza una descripción narrativa del riesgo de sesgo de la evidencia que sustenta la recomendación. Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Alta, CCO)** y solo **GPC, CCO** respectivamente.

Tabla N° 2: Jerarquización de la evidencia de CCO.

Fuerza de la evidencia	Definición
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto

	neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto
Insuficiente	La evidencia es suficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

- La European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (Tabla N° 3). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(I, GPC ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 3: Jerarquización de la evidencia de ESMO.

Niveles de evidencia	Definición
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

- La National Institute for Health and Care Excellence (NICE), realiza una "declaración de calificación" considerando la solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, el grado de consenso y los costos y la rentabilidad de una intervención. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(GPC, NICE 2005)**, según corresponda.
- La Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA), asigna el

nivel de evidencia de acuerdo con los criterios de Jerarquía de Evidencias del NHMRC (Tabla N° 4). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(I, GPC CCA)**, según corresponda.

Tabla N° 4: Jerarquización de la evidencia CCA.

Niveles de evidencia	Definición
I	Una revisión sistemática de los estudios nivel II.
II	Un ensayo controlado aleatorizado.
III 1	Un ensayo controlado pseudo aleatorizado (es decir, asignación alternativa o algún otro método).
III 2	Un estudio comparativo con controles concurrentes: Ensayo experimental no aleatorizado. Estudio de cohorte. Estudio de casos y controles. Series de tiempo interrumpidas con un grupo de control.
III 3	Un estudio comparativo sin controles concurrentes: Estudio de control histórico. Dos o más estudios con un solo brazo. Series temporales interrumpidas sin un grupo de control paralelo.
IV	Serie de casos con resultados posteriores a la prueba o pre-prueba / post-prueba.
Adaptado de Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Niveles de evidencia y grados del NHMRC para recomendaciones. Canberra: NHMRC; 2009.	

- Con respecto a las directrices del tratamiento citotóxico y terapia biológica.
  - El Documento Técnico: Tratamiento Médico Oncológico del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas, considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - La prescripción de las drogas se rige según el petitorio farmacológico institucional del INEN.
  - La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará previa aprobación de la solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME según RM N° 721-2016/MINSA.

6.4.2 PROCESO DE IMPLEMENTACIÓN

- El proceso de implementación inicia con la difusión del documento técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).
- Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar al presente documento técnico como sustento para

solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según RM N° 540-2011/MINSA.

- Se realizará la monitorización de la implementación a través de indicadores, el cual será evaluado con una frecuencia semestral (Anexo N° 2).

6.4.3 PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

- La actualización del documento técnico se realizará con una frecuencia anual.
- La actualización se realizará en un período menor cuando existan:
  - Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
  - Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
  - Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

- La decisión del tratamiento médico está basado en el juicio clínico del médico oncólogo tratante, este documento técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.
- La elección del tratamiento médico oncológico se realizará valorando el estadío clínico, diagnóstico anatomopatológico, molecular y condición clínica del paciente.
- El diagnóstico anatomopatológico será realizado por el Equipo Funcional de Patología Quirúrgica y Necropsia y/o el Equipo Funcional de Citopatología del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento, de contar con estudio anatomopatológico de otra institución, se procederá a su revisión, de no contar con material suficiente para su revisión se solicitará nueva biopsia.
- Las histologías que conforman el cáncer de pulmón de células no pequeñas están basados en la clasificación internacional de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS)(14).
- El diagnóstico molecular será realizado por el Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del Departamento de Patología antes de iniciar tratamiento. De contar con estudio molecular de otra institución, se aceptarán los resultados de instituciones pertenecientes al MINSA.
- Los medicamentos indicados en el presente documento técnico deberán tener aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.

6.5.1 DEFINICIÓN

El cáncer de pulmón comprende un grupo de neoplasias que se originan en los bronquios o el parénquima pulmonar(15).

6.5.2 CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

6.5.2.1 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA CÁNCER DE PULMÓN:

Los subtipos histológicos principales del cáncer de pulmón de células no pequeñas son adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma

adenoescamoso, carcinoma de células grandes, carcinoma sarcomatoide y carcinoma no especificado (NOS)(14,16) (Anexo N° 3).

6.5.2.2 MARCADORES MOLECULARES:

Marcadores recomendados (9):

- Mutaciones del gen EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)
- Rearreglo del gen ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)
- Rearreglo del gen ROS1 (ROS proto-oncogene 1)
- Mutaciones puntuales del gen BRAF V600E (B-Raf proto-oncogene)
- Mutaciones puntuales de gen KRAS (KRAS proto-oncogene)
- Expression de PD-L1 (Programmed Death Ligand 1).

Marcadores emergentes:

- Rearreglo de RET
- MET exon 14 skipping mutation or high-level amplification
- Mutaciones de ERBB2 (HER2)
- Neurotrophic Tyrosine Kinase, Receptor, type 1–3 (NTRK1-3)
- Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 1 (MEK1/MAP2K1)
- Fibroblast Growth Factor Receptor 1–4 (FGFR 1–4)
- Neuregulin 1 (NRG1)
- Ras-like without CAAX 1 (RIT1)
- Neurofibromin 1 (NF1)
- Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic subunit Alpha(PIK3CA)
- AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1)
- NRAS proto-oncogene, GTPase (NRAS)
- Mechanistic Target Of Rapamycin (MTOR)
- Tuberous Sclerosis 1 (TSC1)
- Tuberous Sclerosis 2 (TSC2)
- KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase (KIT)
- Platelet-Derived Growth Factor Receptor Alpha (PDGFRA)
- Discoidin Domain Receptor tyrosine kinase 2 (DDR2)

6.5.3 ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

La agrupación por estadios se realiza basados en la clasificación propuesta por la AJCC y UICC versión 8.(17) (Anexo N° 4).

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 MANEJO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

6.6.1.1 ENFERMEDAD TEMPRANA

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (Anexo N° 5)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
1	En los pacientes con estadíos II y III operados, se recomienda quimioterapia adyuvante(18,19).	**1, NCCN IA, ESMO A, CCA**
2	En los pacientes con estadío IA, no se recomienda el uso de quimioterapia adyuvante.	**Alta, CCO B, CCA**
3	En los pacientes con estadío IB operados, se puede considerar quimioterapia adyuvante si presenta factores de riesgo*(20,21).	**2B, NCCN Intermedia, CCO IIB, ESMO**
4	En pacientes con estadío clínico IB al IIIA irresecable N0, se puede considerar quimioterapia adyuvante luego de la radioterapia definitiva.	**2B, NCCN**
5	Para el tratamiento adyuvante, se prefiere la quimioterapia de combinación de dos drogas con base en cisplatino(22,23).	**Alta, CCO IA, ESMO A, CCA**
6	La elección del tratamiento adyuvante no debería ser guiada por el resultado del análisis molecular.	**IVB, ESMO**
7	La terapia dirigida no está recomendada en el escenario adyuvante.	**IIA, ESMO**
8	Se prefiere el uso de quimioterapia adyuvante frente a la neoadyuvancia.	**IIC, ESMO B, CCA**
*tumor primario >4 cm, resección en cuña, invasión vascular, compromiso de pleura visceral, compromiso linfático desconocido.		

6.6.1.2 ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

QUIMIOTERAPIA CONCURRENTE CON RADIOTERAPIA (Anexo N° 6)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
9	En los pacientes con estadío IIB (N1), IIIA y IIIB irresecables, se recomienda quimioradioterapia concurrente, si la concurrencia no es posible, por alguna razón, el tratamiento secuencial con quimioterapia seguida de radioterapia representa una alternativa válida(24,25).	**1, NCCN IA, ESMO A, CCA**

10	Para el tratamiento concurrente se recomienda quimioterapia basada en sales de platino.	**IA, ESMO**
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (Anexo N° 7)		
11	Luego del tratamiento concurrente se recomienda mantenimiento con Durvalumab por 1 año en pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable (26).	**1, NCCN**

6.6.1.3 ENFERMEDAD AVANZADA

6.6.1.3.1 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR MUTADO

PRIMERA LÍNEA (Anexo N° 8) Los TKI-anti EGFR de primera línea aprobados por DIGEMID o FDA y/o EMA son Erlotinib, Gefitinib, Afatinib y Osimertinib.		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
12	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado, se recomienda un TKI-anti EGFR como primera línea de tratamiento(27–33).	**1, NCCN 2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE**
13	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado, no hay consenso de preferencia entre los TKI-anti EGFR de primera línea disponibles.	**IVC, ESMO**
14	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado con ECOG 3–4 se debe considerar un TKI-anti EGFR, ya que es probable que logren un beneficio clínico similar al de los pacientes con ECOG ≤ 2 (34).	**IIIA, ESMO**
15	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado, la combinación de quimioterapia con Gefitinib como primera línea de tratamiento, es una opción de manejo (35).	**IB, ESMO**
16	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado, la combinación de Erlotinib con un antiangiogénico como primera línea de tratamiento, es una opción de manejo (36,37).	**IIB, ESMO**
TRATAMIENTO SUBSECUENTE (Anexo N° 9)		
17	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado que se han beneficiado del tratamiento con un TKI-anti EGFR, pueden continuar recibiendo la misma terapia más allá de la progresión radiológica inicial, en condiciones especiales: progresión única en el SNC y oligoprogresión; y siempre que estén asintomáticos (38).	**2A, NCCN IIA, ESMO OE, INEN**
18	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado con progresión localizada a distancia y control sistémico, pueden continuar con el TKI-anti EGFR asociado al tratamiento local de los sitios metastásicos.	**2A, NCCN IIIB, ESMO**
19	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP EGFR mutado con progresión localizada o a distancia, no se recomienda el uso continuo del TKI-anti EGFR en combinación con QT, ya que no se asocia con mejora en SLP ni SG (39).	**IA, ESMO**

20	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP y resistencia clínica a los TKI-anti EGFR de primera o segunda generación, deben realizarse pruebas de detección de la mutación T790M.	**2A, NCCN IA, ESMO**
21	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP y mutación T790M positiva, se recomienda Osimertinib como tratamiento subsecuente(40).	**1, NCCN 2016, CCO IA, ESMO**
22	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP y mutación T790M negativa, se recomienda dupleta con sales de platino(41).	**2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE**
23	En los pacientes con diagnóstico de CPCNP y mutación T790M negativa, podría ser considerado Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, Carboplatino y Paclitaxel.	**IIIA, ESMO**

6.6.1.3.2 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON ALK POSITIVO

PRIMERA LÍNEA (Anexo Nº 10) Los TKI anti-ALK de primera línea aprobados por DIGEMID o FDA y/o EMA son Crizotinib, Alectinib y Ceritinib		
Nº	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
24	En los pacientes con rearreglo del gen ALK, se recomienda terapia con un TKI anti-ALK.	**1, NCCN IA, ESMO**
25	En los pacientes con rearreglo del gen ALK, Crizotinib es una opción de tratamiento (42,43).	**1, NCCN 2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE**
26	En los pacientes con rearreglo del gen ALK, Ceritinib representa una estrategia de manejo superior al compararse con quimioterapia (QT).	**IVB, ESMO**
27	En los pacientes con rearreglo del gen ALK, Alectinib representa una estrategia de manejo superior al compararse con QT y superior comparado con Crizotinib.	**IA, ESMO**
28	En los pacientes con rearreglo del gen ALK y compromiso del sistema nervioso central (SNC), se recomienda Alectinib como tratamiento de primera línea (44) (45,46).	**1, NCCN IIIA, ESMO 2019, NICE**
29	En los pacientes con rearreglo del gen ALK y compromiso del sistema nervioso central (SNC), se recomienda Ceritinib como tratamiento de primera línea(47,48).	**1, NCCN IVB, ESMO 2019, NICE**
TRATAMIENTO SUBSECUENTE (Anexo Nº 11)		
30	En los pacientes con rearreglo del gen ALK expuestos a terapia con TKI anti-ALK como primera línea y con oligoprogresión, se recomienda tratamiento local y continuar con el TKI anti-ALK.	**2A, NCCN VC, ESMO**
31	En los pacientes con rearreglo del gen ALK no expuestos a terapia con TKI anti-ALK como primera línea y con progresión a un régimen basado en platino, se recomienda Crizotinib como tratamiento subsecuente	**IA, ESMO**

	(49).	
32	En los pacientes con rearreglo del gen ALK que han progresado o son intolerantes a Crizotinib, se recomienda Ceritinib como tratamiento subsecuente (50)(51).	**2A, NCCN 2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE**
33	En los pacientes con rearreglo del gen ALK que han progresado o son intolerantes a Crizotinib, se recomienda Alectinib como tratamiento subsecuente (50)(51).	**2A, NCCN IA, ESMO**
34	En los pacientes con rearreglo del gen ALK que han progresado a los TKI anti-ALK, se recomienda quimioterapia basada en sales de platino como tratamiento subsecuente.	**2016, CCO 2019, NICE**
35	En los pacientes con rearreglo del gen ALK que han progresado a los TKI anti-ALK, se recomienda Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, Carboplatino y Paclitaxel.	**IIIB, ESMO**

6.6.1.3.3 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON REARREGLO DEL GEN ROS1

PRIMERA LÍNEA (Anexo Nº 12) Los TKI anti-ROS1 de primera línea aprobados por DIGEMID o FDA y/o EMA son Crizotinib y Ceritinib.		
Nº	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
36	En los pacientes con rearreglo del gen ROS1, se recomienda Crizotinib como tratamiento de primera línea(52–55).	**2A, NCCN 2016, CCO IIIA, ESMO 2019, NICE**
37	En los pacientes con rearreglo del gen ROS1, se recomienda Ceritinib como tratamiento de primera línea (56).	**2A, NCCN IIIC, ESMO**
38	En los pacientes con rearreglo del gen ROS1, se recomienda quimioterapia basada en sales de platino como tratamiento de primera línea.	**IVA, ESMO**
TRATAMIENTO SUBSECUENTE (Anexo Nº 13)		
39	En los pacientes con rearreglo del gen ROS1 expuestos solo a QT, se recomienda Crizotinib(52–55).	**IIIA, ESMO**
40	En los pacientes con rearreglo del gen ROS1, que han recibido como primera línea Crizotinib, se recomienda quimioterapia basada en sales de platino como tratamiento subsecuente.	**2016, CCO IVA, ESMO**
41	En los pacientes con rearreglo del gen ROS1, que han recibido como primera línea Crizotinib, se recomienda Ceritinib como tratamiento subsecuente.	**2016, CCO**

6.6.1.3.4 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LA MUTACIÓN BRAF V600E

PRIMERA LÍNEA (Anexo Nº 14) Los TKI anti-ROS1 de primera línea aprobados por DIGEMID o FDA y/o EMA son Dabrafenib, Trametinib y Sorafenib.		
Nº	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
42	En los pacientes con la mutación BRAF V600E, se recomienda Dabrafenib y Trametinib como tratamiento de primera línea.	**2A, NCCN IIIA, ESMO**
43	En los pacientes con la mutación BRAF V600E, se recomienda quimioterapia basada en sales de platino como tratamiento de primera línea.	**IVA, ESMO**
TRATAMIENTO SUBSECUENTE		
44	En los pacientes con la mutación BRAF V600E, que han recibido como primera línea Dabrafenib y Trametinib, se recomienda quimioterapia basada en sales de platino como tratamiento subsecuente.	**IVA, ESMO**
45	En los pacientes con la mutación BRAF V600E, que han recibido como primera línea Dabrafenib y Trametinib, se podría considerar la asociación de quimioterapia e inmunoterapia como tratamiento subsecuente.	**VB, ESMO**

6.6.1.3.5 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y PD-L1 NEGATIVO O DESCONOCIDO NO CANDIDATOS A INMUNOTERAPIA

PRIMERA LÍNEA		
Nº	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
46	En pacientes con ausencia de mutaciones driver no candidatos a inmunoterapia, se recomienda quimioterapia basada en sales de platino(57).	**1, NCCN 2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE I, CCA**
47	Los pacientes con ECOG 3-4 no se benefician de quimioterapia(58).	**2A, NCCN 2016, CCO IIIB, ESMO**
48	Se recomienda la combinación de dos drogas que incluyen una sal de platino, la adición de una tercera droga citotóxica aumenta la tasa de respuesta, pero no la supervivencia(59).	**2A, NCCN 2016, CCO IIA, ESMO I, CCA**
49	Cisplatino o Carboplatino han demostrado ser de eficacia comparable(60).	**2A, NCCN 2016, CCO IIB, ESMO I, CCA**
50	La combinación de agentes de tercera generación sin platino son alternativas que pueden ser usadas para el tratamiento de pacientes que no pueden recibir sales de platino(61).	**2A, NCCN 2016, CCO IIB, ESMO I, CCA**

6.6.1.3.6 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y CUALQUIER EXPRESIÓN DE PD-L1 CANDIDATOS A INMUNOTERAPIA

PRIMERA LÍNEA (Anexo Nº 15)		
Nº	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
51	En los pacientes con CPCNP no escamoso, EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión del PD-L1, se recomienda Pembrolizumab en combinación con Pemetrexed y quimioterapia basada en sales de platino por 4 ciclos seguido de Pembrolizumab y Pemetrexed como primera línea de tratamiento(62).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE**
52	En los pacientes con CPCNP no escamoso, EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión del PDL1, se recomienda Atezolizumab en combinación con Bevacizumab, Carboplatino y Paclitaxel por 4 - 6 ciclos seguido de Atezolizumab y Bevacizumab como primera línea de tratamiento(63).	**1, NCCN IA, ESMO**
53	En los pacientes con CPCNP no escamoso, EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión del PDL1, se recomienda Atezolizumab en combinación con Pemetrexed y quimioterapia basada en sales de platino por 4 - 6 ciclos seguido de Atezolizumab y Pemetrexed como primera línea de tratamiento(64).	**IB, ESMO**
54	En los pacientes con CPCNP escamoso, EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión del PDL1, se recomienda Pembrolizumab en combinación con Carboplatino y Paclitaxel o Nabpaclitaxel por 4 ciclos seguido de Pembrolizumab como primera línea de tratamiento(65).	**1, NCCN IA, ESMO**
55	En los pacientes con CPCNP escamoso, EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión del PDL1, se recomienda Atezolizumab en combinación con Carboplatino y Nabpaclitaxe por 4 - 6 ciclos seguido de Atezolizumab como primera línea de tratamiento(66).	**IB, ESMO**
56	En los pacientes con CPCNP, EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión del PDL1 pero con TMB alto (≥ 10 mutaciones/Mb), se recomienda Nivolumab en combinación con Ipilimumab como primera línea de tratamiento(67).	**IA, ESMO**

6.6.1.3.7 TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y PD-L1 > 50%

PRIMERA LÍNEA (Anexo Nº 16)		
Nº	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
57	En los pacientes con EGFR no mutado, ALK negativo y PDL1 > 50%, se recomienda Pembrolizumab como primera línea de tratamiento(68).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE**

6.6.1.3.8 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES SIN DRIVER ONCOGÉNICO ACCIONABLE

OPCIONES DE TRATAMIENTO (Anexo N° 17)		
N°	**RECOMENDACIONES**	**Jerarquización de la evidencia de las GPC**
58	En los pacientes sin driver oncogénico accionable con progresión clínica o radiológica luego de una primera línea, se recomienda un tratamiento de segunda línea, independiente del tratamiento de mantenimiento administrado.	**IA, ESMO**
59	En los pacientes sin driver oncogénico accionable y cualquier expresión del PDL1, se recomienda Nivolumab como segunda línea de tratamiento(69,70).	**1, NCCN 2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE**
60	En los pacientes sin driver oncogénico accionable y cualquier expresión del PDL1, se recomienda Atezolizumab como segunda línea de tratamiento(71).	**1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE**
61	En los pacientes sin driver oncogénico accionable y PDL1 $\geq$ 1%, se recomienda Pembrolizumab como segunda línea de tratamiento(72).	**1, NCCN 2016, CCO IA, ESMO 2019, NICE**
62	En los pacientes con CPCNP de histología no escamosa y sin driver oncogénico accionable, se recomienda Docetaxel como segunda línea de tratamiento(73).	**2A, NCCN IB, ESMO II, CCA**
63	En los pacientes con CPCNP de histología no escamosa y sin driver oncogénico accionable, se recomienda Pemetrexed como segunda línea de tratamiento(74).	**2A, NCCN IB, ESMO II, CCA**
64	En los pacientes con CPCNP con progresión luego de QT o inmunoterapia, se recomienda Ramucirumab combinado con Docetaxel como segunda línea de tratamiento(75).	**2A, NCCN IB, ESMO**
65	En los pacientes con CPCNP de histología adenocarcinoma con progresión luego de QT o inmunoterapia, se recomienda Nintedanib combinado con Docetaxel como segunda línea de tratamiento(76).	**IIB, ESMO 2019, NICE**
66	En los pacientes con CPCNP con progresión luego de Pembrolizumab, se recomienda QT basado en sales de platino como segunda línea de tratamiento(68).	**VB, ESMO**

6.6.2 EVENTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Citotóxicos	Efectos adversos más frecuentes
Cisplatino	Náuseas (76-100%), vómitos (76-100%), nefrotoxicidad (28-36%), ototoxicidad (31%), mielosupresión (25-30%), alopecia (>10%)
Carboplatino	Leucopenia (26-97%), neutropenia (21-96%), náuseas (81-93%), vómitos (81-93%), anemia (14-90%), trombocitopenia (33-66%), alopecia (2-49%), neuropatía periférica (6-15%)
Etopósido	Leucopenia (60-91%), náuseas y vómitos (30-40%), trombocitopenia (28-41%), alopecia (20-90%), anemia (33%), anorexia (13%), diarrea (13%)
Gemcitabina	Náuseas y vómitos (69%), transaminasemia (68%), anemia (65%), neutropenia (63%), leucopenia (62%), rash (30%), trombocitopenia (24%)
Vinorelbina	Leucopenia (92%), neutropenia (90%), anemia (83%), transaminasemia (67%), náuseas (44%), astenia (36%), constipación (35%)
Docetaxel	>50%: Alopecia, anemia, leucopenia, neutropenia, astenia. 10-50%: fiebre, rash, diarrea, náuseas, vómitos, neuropatía periférica, mialgia
Paclitaxel	Neutropenia (78-100%), alopecia (55-96%), anemia (47-96%), diarrea (90%), leucopenia (90%), náuseas y vómitos (88%), neuropatía periférica (42-79%)
Pemetrexed	Náusea (31-82%), vómitos (16-57%), neutropenia (11-56%), fatiga (34-48%), anemia (19-26%), trombocitopenia (8-23%), estomatitis/faringitis (15-23%)

FDA Food and Drug Administration

TKI anti-EGFR	**Efectos adversos más frecuentes**													
	Rash (%)		Diarrea (%)		Hiporexia (%)		Vómitos (%)		Hepático (%)		Paroniquia (%)		Estomatitis (%)	
	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4
Gefitinib	74	2	29	3	17	2.3	14	1.2	11.4	5.1	5	0.1	5%	1%
Erlotinib	75	6	55	<1	69	<1	25	<1	10	1	12	1-10	17-19	1-10
Afatinib	70-90	9	75-96	11-15	25	1	21	2	10-54	1-3	11-58	1	30-71	4
Osimertinib	34	1.1	41	1.1	18	1.1	11	2	<5	<1	22	1	15	<1
FDA Food and Drug Administration														

TKI anti-ALK	**Efectos adversos más frecuentes**													
	Anemia (%)		Hepático (%)		Fatiga (%)		Renal (%)		Rash (%)		Linfopenia (%)		Edema (%)	
	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4
Crizotinib	10	5	76	1	27	10	10	4	9	1	51	1	31	<1
Alectinib	56	2	51	4.8	26-41	1.2	28	3.9	15-18	0.7	22	4.6	22-30	0.8
Ceritinib	67	4.2	91	34	45	7	15	4.2	21	1.1	27	2.1	5	<1
FDA Food and Drug Administration														

Inmunoterapia	**Efectos adversos más frecuentes**													
	Hepático (%)		Linfopenia (%)		Rash (%)		Fatiga (%)		Tiroides (%)		Diarrea (%)		Neumonía (%)	
	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4	Total	G3-4
Pembrolizumab	23	3.9	33	4	24	2	33	4	18	1	16	2	12	7
Nivolumab	28	2.4	47	5	21	5	50	7	5	<1	10	1.7	10	<1
Atezolizumab	40	4	49	17	23	2	52	6	30	<1	16-33	5	4.5	<1
Bevacizumab	5	<1	31	<1	10	<1	82	10	1	<1	38-40	5	3	1
Nintedanib	14	<1	5	<1	14	<1	11	<1	1.1	<1	62	10	3	<1

FDA Food and Drug Administration

6.6.3 SEGUIMIENTO

Evaluación clínica	Frecuencia	Indicaciones especiales	Guía práctica clínica
Historia clínica Examen físico Método de imagen (Tomografía de tórax con/sin contraste)	EC I-II (tratamiento primario incluido cirugía +/- quimioterapia): cada 6 meses por 2-3 años, luego CT a baja tasa de dosis sin contraste anual. **(2A, NCCN)** EC I-II (tratamiento primario incluido RT) o EC III o IV: cada 3 meses por 2 años, luego CT a baja tasa de dosis cada 6 meses por 2 años, y luego anual. **(2A, NCCN/ IIIB, ESMO/ 2014, CCO)**	PET/CT o RMN de encéfalo ante sospecha de recurrencia. **(IIIB, ESMO)** Lesión sospechosa requiere confirmación histopatológica. Aviso y consejería sobre dejar de fumar. **(1, NCCN/ IA, ESMO)**	**NCCN (Surveillance after completion of definitive therapy. 2019)** **ESMO (Early stage and locally advanced NSCLC. 2017)** **ESMO (Metastatic non-small cell lung cancer. 2018)** **CCO (Follow-up and surveillance of curatively treated lung cancer patients. 2014)**

VII RESPONSABILIDADES

7.1 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará, a quien corresponda, su actualización.

7.2 La Dirección de Medicina deberá monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.3 El Departamento de Oncología Médica será el responsable de realizar la actualización del presente Documento Técnico con una frecuencia anual a partir de la fecha de publicación y en un periodo menor según consideraciones especiales, así mismo, realizará la evaluación y el seguimiento de la implementación del documento técnico a través de indicadores con una frecuencia semestral.

VIII ANEXOS

ANEXO N° 1: Guías de práctica clínica seleccionadas.

ANEXO N° 2: Indicadores para evaluar la implementación del documento técnico.

ANEXO N° 3: Clasificación histológica de los tumores de pulmón - OMS versión 2015.

ANEXO N° 4: Estadiaje del cáncer de pulmón de células no pequeñas según AJCC 8va Edición.

ANEXO N° 5: Regímenes de quimioterapia sugeridos para el tratamiento adyuvante.

ANEXO N° 6: Regímenes de quimioterapia sugeridos para el tratamiento concurrente con radioterapia.

ANEXO N° 7: Régimen de mantenimiento sugerido luego del tratamiento concurrente con quimioterapia y radioterapia.

ANEXO N° 8: Tratamiento de primera línea con inhibidores de tirosina kinasa anti EGFR.

ANEXO N° 9: Tratamiento subsecuente con inhibidor de tirosina kinasa anti EGFR.

ANEXO N° 10: Tratamiento de primera línea con inhibidores de tirosina kinasa anti ALK.

ANEXO N° 11: Tratamiento subsecuente con inhibidores de tirosina kinasa anti ALK.

ANEXO N° 12: Tratamiento de primera línea en pacientes con rearreglo ROS1.

ANEXO N° 13: Tratamiento subsecuente en pacientes con rearreglo ROS1.

ANEXO N° 14: Tratamiento de primera línea en pacientes con la mutación BRAF V600E.

ANEXO N° 15: Tratamiento de primera línea en pacientes con EGFR no mutado, ALK negativo y cualquier expresión de PD-L1 candidatos a inmunoterapia.

ANEXO N° 16: Tratamiento en pacientes con EGFR no mutado, ALK negativo y PDL-1 > 50%

ANEXO N° 17: Tratamiento de segunda línea en pacientes sin driver oncogénico accionable.

ANEXO N° 1.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS.

OEG	GPC	Metodología	Jerarquización de la evidencia	Año de Publicación	Fecha de última actualización
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Cáncer de pulmón de células no pequeñas.	Según nivel de evidencia y consenso con ≥85% de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Junio - 2019
Cancer Care Ontario (CCO)	Terapia sistémica y radioterapia adyuvante del cáncer de pulmón no microcítico completamente resecado estadio I a IIIA: Actualización de la guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y Cancer Care Ontario (CCO).	Programa en atención basada en evidencia (PEBC). Este proceso incluye una revisión sistemática, la interpretación de la evidencia por parte del grupo de trabajo, un borrador de recomendaciones, una revisión interna por expertos en contenido y metodología, así como una revisión externa por parte de los clínicos de Ontario y otras partes interesadas.	Adaptado de la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Calidad de la evidencia alta, intermedia, baja e insuficiente.	2007	2017
	Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III (N2 o N3)		Descripción narrativa del riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para estudios individuales.	1997	Setiembre - 2017
	Tratamiento sistémico para			2009	Noviembre -

	pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado.				2016
	Seguimiento y vigilancia de tratamientos curativos en pacientes con cáncer de pulmón.			2014	En revisión
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Cáncer de pulmón de células no pequeñas temprano y localmente avanzado: Guía de práctica Clínica ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento.	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos.	2010	Mayo - 2017
	Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico: Guía de práctica Clínica ESMO para diagnóstico, tratamiento y seguimiento.			2002	Septiembre-2018
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Cáncer de pulmón: Diagnóstico y manejo.	Los pasos básicos en el proceso de desarrollo son: 1. Desarrollar preguntas clínicas. 2. Búsqueda sistemática de la evidencia. 3. Evaluar críticamente la	Realiza una "declaración de calificación" considerando: • La solidez de la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención • El grado de consenso.	2005	Marzo - 2019

		evidencia. 4. Incorporar la evidencia económica en salud.	• Los costos y la rentabilidad de una intervención.		
Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA)	Guía de práctica clínica para la prevención y diagnóstico del cáncer de pulmón.	Se resume en los siguientes pasos: 1. Estructurar preguntas de investigación. 2. Desarrollar una estrategia de búsqueda por cada pregunta clínica. 3. Realizar una búsqueda de la literatura. 4. Evaluar críticamente la literatura. 5. Formular y calificar las recomendaciones.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NHMRC).	2004	Noviembre - 2012
	Guía de práctica clínica para el tratamiento del cáncer de pulmón.			2004	Agosto - 2017
OEG: Organismo Elaborador de Guía. GPC: Guía de Práctica Clínica.					

ANEXO N° 2.

INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DEL DOCUMENTO TÉCNICO.

INDICADOR	
Nombre del indicador	Aplicación del Documento Técnico (DT): Tratamiento Médico Oncológico del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Cálculo	Número de solicitudes realizadas para la utilización de medicamentos no considerados en el PNUME, según los lineamientos descritos en el DT.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Solicitud de autorización para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).
Criterios de implementación	- Consignar en la HC el tratamiento indicado según el DT. - Realizar los anexos N° 1 y 2 de la RM N° 721-2016/MINSA.
Ejemplo	Se deberá consignar en la HC, de la siguiente manera: Paciente con diagnóstico de CPCNP EC IV con mutación ALK positiva candidato a recibir tratamiento de primera línea con Alectinib. Se realiza la solicitud para la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO N° 3.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE PULMÓN - OMS VERSIÓN 2015[ABC].

TIPO HISTOLÓGICO	ICDO
ADENOCARCINOMA	8140/3
Adenocarcinoma lepídico[e]	8250/3[d]
Adenocarcinoma acinar	8551/3[d]
Adenocarcinoma papilar	8260/3
Adenocarcinoma micropapilar[e]	8265/3
Adenocarcinoma sólido	8230/3
Adenocarcinoma mucinoso invasivo[e]	8253/3[d]
Adenocarcinoma invasivo mixto mucinoso y no mucinoso	8254/3[d]
Adenocarcinoma coloide	8480/3
Adenocarcinoma fetal	8333/3
Adenocarcinoma entérico	8144/3
Adenocarcinoma mínimamente invasivo[e]	
No mucinoso	8256/3[d]
Mucinoso	8257/3[d]
Lesiones preinvasivas	
Hiperplasia atípica adenomatosa	8250/0[d]
Adenocarcinoma in situ[e]	
No mucinoso	8250/2[d]
Mucinoso	8253/2[d]
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	8070/3
Queratinizante[e]	8071/3
No queratinizante[e]	8072/3
Basaloide[e]	8083/3
Lesión pre invasiva	
Carcinoma escamoso in situ	8070/2
TUMORES NEUROENDOCRINOS	
Carcinoma de células pequeñas	8041/3
Carcinoma de células pequeñas combinado	8045/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8013/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado	8013/3
Tumores carcinoides	
Tumor carcinoide típico	8240/3
Tumor carcinoide atípico	8249/3
Lesión pre-invasiva	
Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonar difuso idiopático	8040/0[d]

DIRECCIÓN DE CONTROL DE CALIDAD V°B° INEN

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA V°B° INEN

OTROS TUMORES	
Carcinoma de células grandes	8012/3
Carcinoma adenoescamoso	8560/3
Carcinoma sarcomatoide	
Carcinoma pleomórfico	8022/3
Carcinoma de células espinosas	8032/3
Carcinoma de células gigantes	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Blastoma pulmonar	8972/3
Otros carcinomas no clasificados	
Carcinoma linfoepitelioma like	8082/3
Carcinoma NUT[e]	8023/3[d]
Carcinoma del tipo glándulas salivales	
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/3
Carcinoma epitelial-mioepitelial	8562/3
Adenoma pleomórfico	8940/0

[a] La morfología de los códigos corresponde a la ICDO. El comportamiento es codificado: 0 para tumores benignos, 1 para tumores especificados borderline o de comportamiento incierto, 2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial grado III y 3 para tumores malignos.

[b] La clasificación ha sido modificada de la clasificación previa de la OMS tomando en cuenta los cambios en nuestra comprensión de estas lesiones.

[c] Esta tabla ha sido reproducida de la clasificación de la OMS 2015 Travis et al.

[d] Estos nuevos códigos han sido aprobados por la International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.

[e] Nuevos términos cambiados o entidades adicionadas desde la clasificación de OMS 2004.

ANEXO N° 4.

ESTADIAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS SEGÚN AJCC 8VA EDICIÓN.

CLASIFICACIÓN TNM AJCC EDICIÓN 8	
Clasificación de las categorías y subcategorías de la 8va edición de la agrupación TNM para los tumores de pulmón	
T: tumor primario	
TX	Tumor primario no puede ser evaluado, o tumor determinado por la presencia de células malignas en esputo o lavado bronquial pero no visible por imágenes o broncoscopia.
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: Tis(AIS): adenocarcinoma Tis(SCIS): squamous cell carcinoma
T1	Tumor de 3 cm o menos en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que un bronquio lobar (no bronquio principal). T1mi adenocarcinoma mínimamente invasivo. T1a Tumor 1 cm o menos en su mayor dimensiona T1b Tumor > 1 cm pero no > 2 cm en su mayor dimensión T1c Tumor > 2 cm pero no > 3 cm en su mayor dimensiona
T2	Tumor > 3 cm pero no > 5 cm; o tumor con cualquiera de las siguientes características • Compromete el bronquio principal independiente de la distancia a la carina pero sin comprometerla • Invade pleura visceral • Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar comprometiendo parte del pulmón o el pulmón entero T2a Tumor > 3 cm pero no > 4 cm en su mayor dimensión. T2b Tumor > 4 cm pero no > 5 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor > 5 cm pero no > 7 cm en su mayor dimensión o que invade: pleura parietal (PL3), pared del tórax (incluye tumor del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal o tiene asociado nódulo tumoral en el mismo lóbulo del tumor primario.
T4	Tumor > 7cm o que compromete: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina o nódulo tumoral separado en un lóbulo ipsilateral diferente al del primario.

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS			
Agrupación en estadios clínicos de acuerdo a la octava edición de TNM			
Estadío	**T**	**N**	**M**
Carcinoma oculto	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a, b, c	N3	M0
	T2a, b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

ANEXO N° 5.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SUGERIDOS PARA EL TRATAMIENTO ADYUVANTE.

Opciones de tratamiento adyuvante	Dosis	Indicaciones de GPC			
		NCCN	CCO	ESMO	CCA
Cisplatino + Vinorelbina(77)	50 mg/m2 día 1 + 25 mg/m2 día 1, 8, 15 y 22	2A	Alta	I	I
Carboplatino + Paclitaxel(78)	6 AUC día 1 + 200 mg/m2 día 1	2A	-	-	II
Cisplatino + Etopósido(22)	100 mg/m2 día 1 + 100 mg/m2 día 1, 2 y 3	2A	Alta	I	I
Cisplatino + Gemcitabina(79)	75 mg/m2 día 1 + 1250 mg/m2 día 1 y 8	2A	Alta	I	I
Cisplatino + Docetaxel(80)	75 mg/m2 día 1 + 75 mg/m2 día 1	2A	Alta	I	I
Cisplatino + Pemetrexed(81)	75 mg/m2 día 1 + 500 mg/m2 día 1	2A	Alta	I	I

NCCN: Comprehensive Cancer Network, CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology, NICE: National Institute for Health and Care Excellence y CCA: Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network.

ANEXO N° 6.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SUGERIDOS PARA EL TRATAMIENTO CONCURRENTE CON RADIOTERAPIA.

Opciones de tratamiento concurrente	Dosis	Indicaciones de GPC				
		NCCN	CCO	ESMO	NICE	CCA
Cisplatino + Etopósido(82)	50 mg/m2 día 1, 8, 29 y 36 + 50 mg/m2 día 1 al 5 y 29 al 33	2A	Alta	I	-	I
Cisplatino + Vinblastina(24)	50 mg/m2 día 1 y 29 + 5 mg/m2/semanal por 5 semanas	2A	Alta	I	-	I
Carboplatino + Pemetrexed(25)	5 AUC día 1 + 500 mg/m2 día 1	2A	Alta	-	-	-
Carboplatino + Paclitaxel(83)	2 AUC día 1 + 45-50 mg/m2 semanal	2A	Alta	-	-	-
NCCN: Comprehensive Cancer Network, CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology, NICE; National Institute for Health and Care Excellence y CCA: Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network.						

ANEXO N° 7.

RÉGIMEN DE MANTENIMIENTO SUGERIDO LUEGO DEL TRATAMIENTO CONCURRENTE CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.

Opciones de mantenimiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
Durvalumab(26)	10 mg/kg cada 2 semanas por 12 meses	1, NCCN	PACIFIC	709	Placebo	SG: 0.68 (0.47-0.99) SLP: 17.2 (13.1-23.9)	SG ganancia: NA SLP ganancia: 11.6 m
SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, NA: No alacanzada.							

ANEXO N° 8. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA ANTI EGFR.

Opciones de tratamiento TKI-anti EGFR	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
Erlotinib(27)	150 mg/día VO	1, NCCN 2016, CCO 2019, NICE 1A, ESMO	EURTAC	174	QT estándar	SLP: 0.37 (0.25-0.54)	SLP ganancia: 4.5 m
Gefitinib(28,29)	250 mg/día VO		-	230	Carboplatino + Paclitaxel	SLP: 0.30 (0.22-0.41)	SLP ganancia: 5.4 m
			IPASS	1217		SLP: 0.48 (0.36-0.64)	-
Afatinib(30,31)	40 mg/día VO		LUX - Lung 3	308	Cisplatino + Pemetrexed	SLP: 0.47 (0.34-0.65)	SLP ganancia: 6.7m
			LUX - Lung 6	364	Cisplatino + Gemcitabina	SLP: 0.28 (0.20-0.39)	SLP ganancia: 5.4m
Osimertinib(32,33)	80 mg/día VO	1, NCCN 1A, ESMO	FLAURA	556	Gefitinib o Erlotinib	SLP: 0.46 (0.37-0.57)	SLP ganancia: 8.7 m
Erlotinib (E) + Bevacizumab (B)(36,37)	E 150 mg/día VO + B 15 mg/Kg EV cada 3 sem.	2B, ESMO	NEJ026	226	Erlotinib	SLP: 0.60 (0.41-0.87)	SLP ganancia: 3.6 m
Gefitinib (G) + Carboplatino (C) y Pemetrexed (P) (35)	G 250 mg/ día + C 5 AUC y P 500 mg/m2 EV cada 3 sem.	1B, ESMO II, CCA	NEJ009	344	Gefitinib	SLP: 0.49 (0.39-0.62) SG: 0.69 (0.52-0.92)	SLP ganancia: 9.7 m SG ganancia: 13.4 m

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, E: Erlotinib, B: Bevacizumab, G: Gefitinib, C: Carboplatino y P: Pemetrexed.

ANEXO N° 9.

TRATAMIENTO SUBSECUENTE CON INHIBIDOR DE TIROSINA KINASA ANTI EGFR.

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
Osimertinib(40)	80 mg/dia VO	1, NCCN 2016, CCO 2019, NICE 1A, ESMO	AURA3	419	Sales de platino + Pemetrexed	SLP: 0.30 (0.23 - 0.41)	SLP ganancia: 5.7 m
SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio							

ANEXO N° 10.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA ANTI ALK.

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
Crizotinib (42,43)	250 mg BID	1, NCCN 2016, CCO 2019, NICE 1A, ESMO	PROFILE 1014	343	Sales de platino + Pemetrexed	SLP: 0.45 (0.35 - 0.60)	SLP ganancia: 3.9 m
Alectinib (44) (45,46).	600 mg BID	1, NCCN 2019, NICE 1A, ESMO	J - ALEX	207	Crizotinib	SLP: 0.50 (0.36 - 0.70)	SLP ganancia: 15.3 m
Ceritinib(47,48)	450 mg QD con comidas	1, NCCN 2019, NICE 1B, ESMO	ASCEND 4	376	Sales de platino + Pemetrexed	SLP: 0.55 (0.42 - 0.73)	SLP ganancia: 8.5 m
	750 mg QD en ayunas						

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio.

ANEXO N° 11.

TRATAMIENTO SUBSECUENTE CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA ANTI ALK.

Opciones de tratamiento TKI-anti ALK	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC				
		NCCN	CCO	ESMO	NICE	CCA
Crizotinib (49)	250 mg BID	2A	-	IA	-	-
Alectinib (50)	600 mg BID	2A	-	IA	-	-
Ceritinib(51)	450 mg QD con comidas	2A	2016	IA	2019	-
	750 mg QD en ayunas					
NCCN: Comprehensive Cancer Network, CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology, NICE; National Institute for Health and Care Excellence y CCA: Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network.						

ANEXO N° 12.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON REARREGLO ROS1.

Opciones de tratamiento en Rearreglo ROS1	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC				
		NCCN	CCO	ESMO	NICE	CCA
Crizotinib(52–55)	250 mg BID	2A	2016	IIIA	2019	-
Ceritinib(56)	450 mg QD con comidas	2A	-	IIIC	-	-
	750 mg QD en ayunas					
NCCN: Comprehensive Cancer Network, CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology, NICE; National Institute for Health and Care Excellence y CCA: Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network.						

ANEXO N° 13.

TRATAMIENTO SUBSECUENTE EN PACIENTES CON REARREGLO ROS1.

Opciones de tratamiento en Re arreglo ROS1	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC				
		NCCN	CCO	ESMO	NICE	CCA
Crizotinib(52–55)	250 mg BID	-	-	IIIA	-	-
NCCN: Comprehensive Cancer Network, CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology, NICE; National Institute for Health and Care Excellence y CCA: Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network.						

ANEXO N° 14.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON LA MUTACIÓN BRAF V600E.

Opciones de tratamiento en Mutación BRAF V600E	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC				
		NCCN	CCO	ESMO	NICE	CCA
Dabrafenib (D) + TrametinIb (T)(84)	D 150 mg BID + T 2 mg/día	2A	-	IIIA	-	-
NCCN: Comprehensive Cancer Network, CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology, NICE; National Institute for Health and Care Excellence y CCA: Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network.						

ANEXO N° 15.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y CUALQUIER EXPRESIÓN DE PD-L1 CANDIDATOS A INMUNOTERAPIA.

Histología del CPCNP	Opciones de tratamiento independiente del estado de PD-L1	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
							HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
No escamoso	Carboplatino (Ca) + Pemetrexed (Pe) + Pembrolizumab (P)(62)	Carboplatino AUC 5 Pemetrexed 500 mg/m2 Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas por 4 – 6 cursos luego mantener pembrolizumab + Pemetrexed	1, NCCN 2017, CCO 1A, ESMO 2019, NICE I, CCA	KEYNOTE 189	616	QT estándar + placebo	SLP: 0·52 (0·43-0·64)	SLP ganancia: 3.9 m
	Cisplatino (C) + Pemetrexed (Pe)+ Pembrolizumab (P)(62)	Cisplatino 75 mg/m2 Pemetrexed 500 mg/m2 Pembrolizumab 200 mg Cada 3 semanas por 4 – 6 cursos luego	1, NCCN 2017, CCO 1A, ESMO 2019, NICE I, CCA	KEYNOTE 189	616	QT estándar + placebo	SLP: 0·52 (0·43-0·64)	SLP ganancia: 3.9 m

		mantener pembrolizumab + Pemetrexed						
	Carboplatino (C) + Paclitaxel (Pa) + Bevacizumab (B) + Atezolizumab (A)(63)	Carboplatino AUC 5 Paclitaxel 175 mg/m2 Bevacizumab 15 mg/Kg Atezolizumab 1200 mg	1, NCCN 2017, CCO 1A, ESMO 2019, NICE I, CCA	IMPOWER 150	800	QT estándar + bevacizumab	SLP: 0·62 (0·52-0·74)	SLP ganancia: 1.8 m
Escamoso	Carboplatino (C) + Cisplatino (Ci) paclitaxe (Pa)/ Nab paclitaxel + Pembrolizumab (P)(65)	Carboplatino AUC 6 mg • min/mL IV Albumin-bound paclitaxel 100 mg/m2 IV. Días 1, 8,15 Pembrolizumab 200 mg Cada 3 semanas por 4 cursos luego seguir de mantenimiento con Pembrolizumab hasta completar 35 aplicaciones	1, NCCN 2017, CCO 1A, ESMO 2019, NICE I, CCA	KEYNOTE 407	559	QT estándar	SLP: 0.56 (0.45-0.70)	SLP ganancia: 1.6 m

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, Ca: Carboplatino, Pe: Permetrexed, P: Pembrolizumab, C: Cisplatino, B: Bevacizumab, A: Atezolizumab.

ANEXO N° 16.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON EGFR NO MUTADO, ALK NEGATIVO Y PDL-1 > 50%

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
Pembrolizumab(68)	200 mg cada 3 sem	1, NCCN IA, ESMO 2019, NICE	KEYNOTE 024	1934	QT estándar	SLP: 0.50 (0.37-0.68) SG: 0.60 (0.41-0.89)	SLP ganancia: 4.3 m SG ganancia: NA
SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, NA: No alcanzada.							

DIRECCIÓN DE CONTROL DE CÁNCER V°B° INEN

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA V°B° INEN

ANEXO N° 17.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES SIN DRIVER ONCOGÉNICO ACCIONABLE.

Opciones de tratamiento	Dosis	Jerarquización de la evidencia según GPC	Estudio	N°	Comparador	Magnitud del Beneficio Clínico	
						HR (IC 95%)	Ganancia absoluta en sobrevida
Pembrolizumab(72)	200 mg cada 3 sem	1, NCCN 2016, CCO 1A, ESMO 2019, NICE	KEYNOTE 010	1034	Docetaxel	SG: 0.71 (0.58-0.88) SLP: 0.88 (0.74-1.05)	SG ganancia: 1.9 m No ganancia de SLP
Atezolizumab(71)	1200 mg cada 3 semanas	1, NCCN 2016, CCO 1A, ESMO 2019, NICE	OAK	850	Docetaxel	SG: 0.73 (0.62-0.87)	SG ganancia: 4.2 m
Nivolumab(69,70)	3mg/kg cada 2 sem	1, NCCN 2016, CCO 1A, ESMO 2019, NICE	Checkmate 057	792	Docetaxel	SG: 0.73 (0.59-0.83)	SG ganancia: 2.8 m
Docetaxel(73)	75 mg cada 3 sem	2A, NCCN 1B, ESMO II, CCA		104	BSC	SG: 37% a 1 año (7.5 vs. 4.6 m)	SG ganancia: 2.9 m
Pemetrexed(74)	500 mg/m2 EV cada 3 semanas	2A, NCCN 1B, ESMO II, CCA		571	Docetaxel	SG: 29.7% a 1 año (8.3 vs. 7.9 m)	No ganancia de SG
Ramucirumab (R) + Docetaxel (D)(75).	R + D 75 mg cada 3 sem	2A, NCCN 1B, ESMO	REVEL	1253	Docetaxel + placebo	SG: 0.86 (0.75-0.98)	SG ganancia: 1.4 m
Nintedanib (N) + Docetaxel (D)(76)	N + D 75 mg cada 3 sem	2B, ESMO 2019, NICE	LUME-Lung 1	655	Docetaxel + placebo	SLP: 0.79 (0.68-0.92) SG: 0.75 (0.60-0.92)	SLP ganancia: 0.7 m SG ganancia: 3.0 m

SLP: Sobrevida libre de progresión, SG: Sobrevida Global, HR: Hazard ratio, Ca: Carboplatino, R: Ramucirumab, N: Nintedanib, D: Docetaxel.

IX BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012 [Internet]. Vol. 65, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2015. p. 87–108. Available from: http://dx.doi.org/10.3322/caac.21262
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [Internet]. Vol. 136, International Journal of Cancer. 2015. p. E359–86. Available from: http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210
3. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, et al. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. Chest. 2005 Jul;128(1):452–62.
4. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. Mayo Clinic [Internet]. 2008; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611607350
5. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. Nat Rev Cancer. 2007 Oct;7(10):778–90.
6. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. Nature. 2018 Jan 24;553(7689):446–54.
7. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. Transl Lung Cancer Res. 2016 Jun;5(3):288–300.
8. Cascone T, William WN, Weissferdt A, Lin HY, Leung CH, Carter BW, et al. Neoadjuvant nivolumab (N) or nivolumab plus ipilimumab (NI) for resectable non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical and correlative results from the NEOSTAR study. J Clin Orthod. 2019 May 20;37(15_suppl):8504–8504.
9. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dobelbower M, Govindan R. NCCN guidelines insights: non–small cell lung cancer, version 5.2019. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2019 Jun 7.
10. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Supplement_4):iv192–237.
11. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv1–21.
12. Lung cancer: diagnosis and management NICE guideline 2019 [Internet]. [cited 2019 Jun 17]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573
13. Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer. Sydney: Cancer Council Australia [Internet]. [cited 2019 Jun 19]. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Prevention_and_diagnosis?_ga=2.113595726.855710624.1560966383-854440413.1560966383
14. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015 Sep;10(9):1243–60.

15. Santé OM de la, Cancer CI de RS le. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC; 2015.
16. Jack A, World Health Organization, Percy C, Whelan S. International Classification of Diseases for Oncology: ICD-O. World Health Organization; 2000. 240 p.
17. Amin MB, Edge SB. AJCC cancer staging manual. Springer; 2017.
18. Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer: where is it going? Ann Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii196–8.
19. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer [Internet]. Vol. 60, The Annals of Thoracic Surgery. 1995. p. 466–72. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/0003-4975(95)00169-I
20. West J. Faculty of 1000 evaluation for Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2008. Available from: http://dx.doi.org/10.3410/f.1127846.584937
21. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group [Internet]. Vol. 26, Journal of Clinical Oncology. 2008. p. 3552–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.13.9030
22. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon J-P, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2004 Jan 22;350(4):351–60.
23. Arriagada R, Dunant A, Pignon J-P, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):35–42.
24. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non–Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 2011 Oct 5;103(19):1452–60.
25. Senan S, Brade A, Wang L-H, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized phase III Trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2016;34(9):953–62.
26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2342–50.
27. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012 Mar;13(3):239–46.
28. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):947–57.
29. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010 Jun 24;362(25):2380–8.

30. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol. 2013 Sep 20;31(27):3327–34.

31. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):213–22.

32. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014 Sep;4(9):1046–61.

33. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113–25.

34. Inoue A, Kobayashi K, 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. 2009 Mar 20;27(9):1394–400.

35. Nakamura A, Inoue A, Morita S, Hosomi Y, Kato T, Fukuhara T, et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). J Clin Orthod. 2018 May 20;36(15_suppl):9005–9005.

36. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Respir Med. 2017 May;5(5):435–44.

37. Furuya N, Fukuhara T, Saito H, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Phase III study comparing bevacizumab plus erlotinib to erlotinib in patients with untreated NSCLC harboring activating EGFR mutations: NEJ026. J Clin Orthod. 2018 May 20;36(15_suppl):9006–9006.

38. Park K, Yu C-J, Kim S-W, Lin M-C, Sriuranpong V, Tsai C-M, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer [Internet]. Vol. 2, JAMA Oncology. 2016. p. 305. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4921

39. 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 Survival and Biomarker Analyses. J Clin Oncol. 2017 Dec 20;35(36):4027–34.

40. 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. 2017 Feb 16;376(7):629–40.

41. Soria J-C, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn M-J, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):990–8.

42. Solomon BJ, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 Aug 1;36(22):2251–8.

43. 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. 2014 Dec 4;371(23):2167–77.

44. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):29–39.

45. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2017 Aug 31;377(9):829–38.

46. Camidge DR, Peters S, Mok T, Gadgeel SM, Cheema PK, Pavlakis N, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Orthod. 2018 May 20;36(15_suppl):9043–9043.

47. Soria J-C, Tan DSW, Chiari R, Wu Y-L, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2017 Mar 4;389(10072):917–29.

48. Cho BC, Kim D-W, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: A Randomized Phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, Taken with a Low-Fat Meal versus 750 mg in Fasted State in Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Thorac Oncol. 2017 Sep;12(9):1357–67.

49. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med. 2013 Jun 20;368(25):2385–94.

50. Novello S, Mazières J, Oh I-J, de Castro J, Migliorino MR, Helland Å, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. Ann Oncol. 2018 Jun 1;29(6):1409–16.

51. 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. 2017 Jul;18(7):874–86.

52. Shaw AT, Ou S-HI, Bang Y-J, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1963–71.

53. Moro-Sibilot D, Falvre L, Zalcman G, Pérol M, Barlesi F, Otto J, et al. Crizotinib in patients with advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results of the ACSé phase II trial. J Clin Orthod. 2015 May 20;33(15_suppl):8065–8065.

54. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P, Barlesi F, Filleron T, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. J Clin Oncol. 2015 Mar 20;33(9):992–9.

55. Wu Y-L, Yang JC-H, Kim D-W, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1405–11.

56. Lim SM, Kim HR, Lee J-S, Lee KH, Lee Y-G, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2613–8.

57. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009 Dec 20;27(36):6251–66.

58. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, et al. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet. 1993 Jul 3;342(8862):19–21.

59. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2008 Oct 1;26(28):4617–25.

60. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria J-C, Le Chevalier T, Pignon J-P. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA. 2004 Jul 28;292(4):470–84.

61. Wang S, Shen Y, Yuan X, Chen K, Guo X, Chen Y, et al. Dissecting signaling pathways that govern self-renewal of rabbit embryonic stem cells. J Biol Chem. 2008 Dec 19;283(51):35929–40.

62. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 May 31;378(22):2078–92.

63. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.

64. West HJ, Nishio M, Dols MC, Saito H, Howland M, Hoang T, et al. IMpower132: A phase III clinical program—1L atezolizumab plus platinum-based chemotherapy in chemo-naive advanced non-squamous NSCLC. J Clin Orthod. 2017 May 20;35(15_suppl):TPS9101–TPS9101.

65. 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. 2018 Nov 22;379(21):2040–51.

66. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Abreu DR, 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 [Internet]. Vol. 36, Journal of Clinical Oncology. 2018. p. LBA9000–LBA9000. Available from: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.36.18_suppl.lba9000

67. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, 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 May 31;378(22):2093–104.

68. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab

versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.

69. 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. 2015 Jul 9;373(2):123–35.
70. 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. 2015 Oct 22;373(17):1627–39.
71. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255–65.
72. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
73. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000 May;18(10):2095–103.
74. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004 May 1;22(9):1589–97.
75. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
76. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard J-Y, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):143–55.
77. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2005 Jun 23;352(25):2589–97.
78. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol. 2008 Nov 1;26(31):5043–51.
79. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2012;30(28):3516–24.
80. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al.