

Recomendaciones de oncólogos que trabajan en el ISSSTE para el tratamiento sistémico del cáncer de pulmón avanzado

Fernando Aldaco-Sarvide^{1*}, Aura A. Erazo Valle-Solís², Eduardo Cárdenas³, Juan Carlos Cruz-López⁷, María Isabel Enríquez-Aceves⁸, Edwin Franco González⁹, José David Gómez-Rangel¹⁰, Osvaldo Hernández-Flores¹¹, Gisela Hernández-Luis¹², Lorben López-Rodríguez¹³, Eleazar Omar Macedo-Pérez¹⁴, Marcelino Ramírez-Márquez¹⁵, Eva Lucía Willars-Inman¹⁶, Moisés Salamanca⁴, Paul Mondragón⁵ e Ignacio Adame⁶

¹Oncología Médica; ²División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos; ³Coordinación de Investigación Oncología Médica; ⁴Anatomía Patológica; ⁵Coordinador de Investigación Doctorado en Medicina Regenerativa; ⁶Sección PET/CT e Imagen Molecular. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ⁷Coordinador de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, Puebla; ⁸Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, León; ⁹Oncología Médica, ISSSTE, Mérida; ¹⁰Oncología Médica, ISSSTE, Veracruz; ¹¹Oncología, Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia ISSSTE, Ciudad de México; ¹²Oncología Médica, Hospital de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, Morelos; ¹³Centro de Oncología Personalizada, Oncología Médica, Hospital Regional Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, ISSSTE, Sinaloa; ¹⁴Unidad Funcional de Tumores Torácicos, Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ¹⁵Oncología Médica, Hospital Lázaro Cárdenas, ISSSTE, Chihuahua; ¹⁶Oncología Médica ISSSTE, Saltillo

Resumen

Introducción: El cáncer pulmonar (CaP) es un problema de salud en todo el mundo, cuya incidencia y mortalidad incrementan continuamente. En México es una de las neoplasias más frecuentes. **Material y métodos:** Especialistas del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) realizaron búsquedas bibliográficas sistemáticas que se distribuyeron por subtemas para redactar recomendaciones acerca de la patología, las alteraciones moleculares del cáncer de pulmón de células no pequeñas, el diagnóstico molecular y los estudios de imagen (tomografía por emisión de positrones [PET]/ tomografía computarizada [TC]) que fueron valoradas y aceptadas por consenso. **Discusión:** El abordaje terapéutico del CaP avanzado no solo requiere de un tratamiento eficaz, sino de herramientas diagnósticas más precisas que detecten lesiones de modo oportuno para evitar que la neoplasia progrese a etapas avanzadas. Es deseable que dichos métodos sean lo más completos posibles y que incluyan estudios de imagen, panel de inmunohistoquímica, y análisis molecular y genético de las muestras para determinar la presencia o la ausencia de mutaciones, translocaciones y amplificaciones, para establecer la estadificación, tratamiento y pronóstico. Las recomendaciones de tratamiento para cáncer de pulmón avanzado de expertos que trabajan en el ISSSTE se basaron en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) para unificar criterios con respecto al diagnóstico y tratamiento e incluyen todos los fármacos disponibles en el país. El acceso a estas formas de tratamiento deberá llevarse a cabo de acuerdo con las claves y aprobaciones regulatorias institucionales, por lo que las opciones terapéuticas podrían variar o ser diferentes a estas recomendaciones.

Palabras clave: Cáncer pulmonar. Diagnóstico. Biomarcadores. Tratamiento. Recomendaciones.

Correspondencia:

*Fernando Aldaco-Sarvide
E-mail: Fernando@aldaco.net

Fecha de recepción: 02-12-2017
Fecha de aceptación: 26-01-2018

Disponible en internet: 18-04-2018
Rev Esp Méd Quir. 2018;23:26-40
www.remq-issste.com

1665-7330/© 2018 Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations from oncologists working at ISSSTE for the systemic management of advanced lung cancer

Abstract

Background: Lung cancer is a health issue all over the world; its incidence and mortality increase uninterruptedly. In Mexico, it is one of the most frequent neoplasms. **Material and methods:** Specialists from ISSSTE conducted systematic bibliographic searches, which were distributed by subtopics in order to outline recommendations on pathology, molecular alterations of non-small cell lung cancer, molecular diagnosis, and imaging studies (positron emission tomography/computed tomography) which were assessed and accepted by consensus. **Discussion:** The therapeutic approach for advanced lung cancer not only requires an effective treatment but more accurate diagnostic tools which timely identified lesions in order to avoid cancer progression to more advanced stages. It is desirable that such methods be as comprehensive as possible and that they include imaging studies, immunohistochemistry panel, molecular and genetic analysis of the samples to determine the presence or absence of mutations, translocations, and amplifications to establish grade, treatment and prognosis. The ISSSTE experts' treatment recommendations for advanced lung cancer are based on the GRADE system to unify criteria regarding diagnosis and treatment and include all the available drugs in our country. The access to these types of treatments should be carried out according to the codes and institutional and regulatory approvals; thus, the therapeutic options may vary or be different from these recommendations.

Key words: Lung cancer. Diagnosis. Biomarkers. Treatment. Recommendations.

Introducción

El CaP es un verdadero problema de salud pública en el mundo. De acuerdo con datos de Globocan 2015, ese año se diagnosticaron dos millones de casos nuevos de CaP, lo cual lo situó como la segunda neoplasia más común en todo el mundo, solo superado por el cáncer de mama. Ese mismo año se reportaron 1.7 millones de muertes por CaP, es decir, casi el 18% de las muertes por cáncer en el mundo, por lo que se constituyó en la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, incluido México¹. Se estima que en los próximos años la incidencia de CaP continuará aumentando².

En México, el CaP es una de las neoplasias más frecuentes. Se encuentra entre las tres principales causas de muerte por tumores malignos en mayores de 35 años y presenta un incremento en los últimos decenios. Su cifra de mortalidad es cercana a la de su incidencia y se espera que esta última también aumente en los próximos años.

De acuerdo con datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía, el CaP es la cuarta causa de muerte por cáncer en el ISSSTE, donde se registraron 617 muertes en 2015, lo que corresponde al 7.8% de los fallecimientos por neoplasias malignas³.

Con el objetivo de unificar criterios con respecto al diagnóstico y tratamiento del CaP, un grupo de expertos oncólogos que trabajan en el ISSSTE se reunió para desarrollar las presentes recomendaciones.

Metodología

Un grupo de oncólogos del ISSSTE se reunió para analizar los aspectos más relevantes del CaP en México y su tratamiento. El presente documento presenta las conclusiones de dichos especialistas en los temas de patología, alteraciones moleculares del cáncer de pulmón de células no pequeñas, diagnóstico molecular y estudios de imagen (PET/TC). Asimismo, se emitieron recomendaciones para cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) positivo para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y especies reactivas al oxígeno (ROS), tratamiento sistémico en CPCNP avanzado (escamoso y no escamoso) y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP).

Las recomendaciones se emitieron con el sistema GRADE, que clasifica, evidencia, establece fuerza de recomendaciones clínicas, uniformiza el registro de la calidad de la evidencia presentada en la literatura y constituye una forma para orientar la metodología en

la elaboración de guías, directrices y recomendaciones clínicas.

Al valorar la calidad de la evidencia se estiman riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La calidad se define como *alta* cuando es poco probable realizar más investigación que cambie la estimación del efecto ya establecida. La calidad es *moderadamente alta* cuando se considera que realizar más investigación podría tener repercusiones que cambien la estimación del efecto. Es *baja* cuando se necesita más investigación que cambie la percepción del efecto; es *muy baja* cuando cualquier estimación del efecto es incierta.

El sistema clasifica la evidencia como A, B, C y D para calidad *alta*, *moderada*, *baja* y *muy baja*, respectivamente (Tabla 1).

Patología

Patología y alteraciones moleculares del cáncer de pulmón de células no pequeñas

El diagnóstico del carcinoma pulmonar presenta limitaciones porque depende del espécimen, en particular en citologías y biopsias pequeñas (broncoscópicas o por punción). Es decir, la complejidad característica de los tumores representa un problema y, al mismo tiempo, un reto para los patólogos. Así, las recomendaciones para el manejo y la conservación del espécimen de biopsias broncoscópicas de pulmón y de piezas quirúrgicas idealmente indican que se debe contar con ≥ 6 fragmentos de tejido, con 2 a 3 mm de células tumorales. Se advierte que, en especímenes de piezas quirúrgicas, el tumor deberá medirse y, posteriormente, fijarse en formaldehído amortiguado al 10%, durante 6 a 24 horas⁴.

Reporte histopatológico del carcinoma de pulmón

El diagnóstico de carcinoma epidermoide se basa en la presencia de queratinización individual, perlas córneas o puentes intercelulares, mientras que el de adenocarcinoma presenta formaciones glandulares de moco. En ausencia de cualquiera de estos componentes, se recomienda realizar un panel de inmunohistoquímica para clasificar la neoplasia⁵.

Tabla 1. Sistema de clasificación GRADE

Calidad de la evidencia	Código
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D
Fuerza de la recomendación	
Fuerte a favor de la intervención	1
Débil a favor de la intervención	2
Débil contra la intervención	2
Fuerte en contra de la intervención	1

Diagnóstico citológico

Las muestras de una expectoración profunda y de lavado bronquial deberán mantenerse en carbowax por 24 horas. Una muestra es adecuada si contiene células bronquiales y macrófagos alveolares. Las muestras de cepillado bronquial y biopsias transbronquiales por aspiración en laminillas deben sumergirse en alcohol al 56%⁶⁻⁸.

La citología seriada de expectoración permite realizar el diagnóstico de CaP. Con este método se pueden diagnosticar carcinomas sin especificar la variedad histológica, por lo que la recomendación solo se enfoca en el diagnóstico de malignidad.

La biopsia por aspiración de tumores pulmonares periféricos y torácicos con aguja cortante (Trucut) es adecuada para el diagnóstico y para estudios especiales⁹. El tejido incluido en parafina debe tener un mínimo de celularidad tumoral del 80%, con dimensiones aproximadas de 5 mm, lo cual debe ser confirmado morfológicamente por el patólogo.

El reporte histopatológico de CPCNP deberá incluir el tipo histológico, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2015). El diagnóstico adecuado se hace sobre la pieza quirúrgica del lóbulo pulmonar o pneumonectomía completa¹⁰. Tiempo adecuado de diagnóstico morfológico: 48 a 72 horas. (GRADE A2)

El reporte debe incluir tipo de espécimen, procedimiento de obtención de la muestra, integridad del espécimen, tamaño tumoral, tipo y grado histológico, localización del tumor y sitio del primario. Asimismo,

debe distinguir las metástasis intrapulmonares de la multifocalidad, invasión linfovascular, extensión a mediastino y paratorácica, márgenes quirúrgicos e infiltración a pleura.

Importancia del diagnóstico diferencial (carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma)

Se ha demostrado que la clasificación correcta (carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, adenocarcinoma por estudios de inmunohistoquímica) es esencial en el resultado del tratamiento^{11,12}. En décadas recientes se ha reducido la frecuencia de carcinoma epidermoide.

Los criterios inmunohistoquímicos para discriminar adenocarcinoma de escamoso son¹²:

- El factor de transcripción nuclear de células epiteliales (TTF1) sugiere adenocarcinoma de pulmón.
- La napsina sugiere adenocarcinoma de pulmón.
- La P40 sugiere carcinoma escamoso de pulmón.
- El ligando de muerte programada-1 (plataforma DAKO VENTANA), patrones de expresión variable acorde con la clona utilizada.
- Tiempo de estudios de inmunohistoquímica: 5 a 6 días hábiles.

La selección del tratamiento personalizado para el CPCNP se basa en determinar la presencia o la ausencia de mutaciones, translocaciones y amplificaciones para establecer estadificación, tratamiento y pronóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ADENOCARCINOMAS Y MESOTELIOMAS

El diagnóstico de mesotelioma es producto de una relación clinicopatológica. Los adenocarcinomas metastásicos o primarios se asocian con extensión a la pleura. El diagnóstico se realiza mediante inmunohistoquímica¹³. (GRADE A2)

GANGLIOS LINFÁTICOS EN EL CAP

Los ganglios linfáticos se informarán de acuerdo con el sitio anatómico de procedencia, número de ganglios afectados y la presencia de invasión extracapsular. La clasificación del estadio N (ganglios linfáticos) es importante para el pronóstico y tratamiento quirúrgico y oncológico. La presencia de ganglios hiliares o mediastinales

es una indicación para el tratamiento con quimioterapia (QT) y/o radioterapia (RT)¹⁴. (GRADE A1)

Diagnóstico molecular en cáncer de pulmón

El diagnóstico molecular es un área dinámica, en constante desarrollo, que ha revolucionado el diagnóstico clínico. La detección y cuantificación específica de material genético en una muestra biológica ha mostrado un efecto significativo en todas las áreas de la salud, sobre todo en las áreas de las enfermedades infecciosas y el cáncer.

En el caso específico del CaP, las células comienzan a reproducirse de manera descontrolada, forman un tumor y se trasladan a otras partes del organismo, donde comienzan a crecer y a formar nuevos tumores que remplazan al tejido normal y forman metástasis. Comúnmente comienza en las células que envuelven los bronquios, los bronquiolos y/o los alvéolos².

Existen dos tipos principales de CaP:

- CPCP.
- CPCNP. Es el tipo más común, y por lo general crece y se desarrolla más lentamente que el de células pequeñas.

Algunos factores que determinan el tratamiento de esta patología incluyen el grado de diferenciación tumoral, las condiciones del tejido conectivo, el tipo de órgano metastásico y/o las comorbilidades del paciente.

De modo que conocer los factores que influyen en una adecuada respuesta terapéutica en la población facilita la elección del tratamiento más selectivo y eficaz para este tipo de tumores, además de generar nuevas líneas de investigación, relacionadas con la epidemiología molecular del CaP.

Un ejemplo de estos nuevos tratamientos es la terapia con anticuerpos monoclonales dirigidos a bloquear los receptores del EGFR porque ha mostrado mayor eficacia como terapia de primera y segunda línea. Sin embargo, para emplear estos tratamientos altamente selectivos, debemos emplear técnicas especializadas de diagnóstico molecular.

En términos generales, los pasos a seguir para llevar a cabo el diagnóstico molecular en CPCNP son los siguientes^{15,16}:

- Clasificar los tumores por tipos histológicos.
- Identificar los predictores altamente sensibles que permiten enfocar la terapia y su resistencia.
- Se aceptan análisis moleculares de tumores fijados en formol y embebidos en parafina, conforme

las guías internacionales del *National Comprehensive Cancer Network*:

- Mutaciones en EGFR para CPCNP
- Marcadores de carcinoma de células escamosas
 - p63
 - p40
- Marcadores para adenocarcinoma
 - TTF-1
 - Napsina A (aspartil-proteasa expresada de manera normal en neumocitos)

Métodos para la detección de mutaciones

La elección de la técnica de detección de mutaciones depende tanto de las preferencias como de las instalaciones locales, de modo que no es posible recomendar una sola técnica establecida.

Se recomienda que el ADN se extraiga y se almacene para el análisis futuro o para confirmar las mutaciones del sitio de empalme. Por lo general, los métodos de exploración están disponibles para la detección de alteraciones de la secuencia en la diferencia en la estructura, la fusión y/o la propiedad de migración de los fragmentos mutantes; sin embargo, la *Food and Drug Administration* tomó la decisión de emplear el diagnóstico basado en tecnología llamada secuenciación de nueva generación¹⁷.

Las mutaciones de búsqueda pueden presentarse de manera general sobre la estructura del gen, a nivel de exones, y son de varios tipos^{15,18}.

1. Sustitución. Donde debería haber un nucleótido, se inserta otro; por ejemplo, en lugar de la citosina, se instala una timina.
2. Inversión. Mediante dos giros de 180°, dos segmentos de nucleótidos de hebras complementarias se invierten y se intercambian.
3. Translocación. Ocurre un traslape de pares de nucleótidos complementarios, de una zona del ADN a otra.
4. Desplazamiento. Al insertarse (inserción) o eliminarse (delección) uno o más nucleótidos se produce un error de lectura durante la traducción, lo cual conlleva la formación de proteínas no funcionales o mutadas.

Detección de mutaciones del gen EGFR

Las mutaciones en el EGFR se identifican en el 51% de los pacientes no fumadores y solo en el 10% de los fumadores. El EGFR se sobreexpresa en el 50%

de los carcinomas pulmonares. Las mutaciones en los exones 18 (G719X), 19 (delección), 20 (S678I) y 21 (L858R)¹⁹ del gen corresponden al dominio de la TK y se relacionan con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosinasa (TKI) del EGFR, sobre todo las delecciones del exón 19 y la mutación puntual L858R del exón 21. Se ha reportado que la mutación T790M del exón 20 es resistente a dichos inhibidores. Los datos registrados en Latinoamérica proporcionan una frecuencia de mutaciones entre estas dos poblaciones del 31.2%¹⁹. (GRADE A1)

Para la terapia de estos casos se emplean inhibidores del EGFR como el erlotinib, el afatinib y el gefitinib para el CPCNP con mutaciones en el gen *EGFR*.

Detección de mutaciones del gen KRAS

Las proteínas de la familia Ras (H-ras, N-ras y K-ras) intracelular de la membrana plasmática, con actividad de GTPasa desempeñan un papel en la vía de transducción de señales del EGFR. Dichas mutaciones son recíprocamente excluyentes de las mutaciones del EGFR, aparecen casi exclusivamente en los adenocarcinomas y nunca en tumores de células pequeñas^{15,20}. (GRADE A1)

Detección de la translocación del gen EML4-ALK²⁰

Se calcula que el 30% de los pacientes con CaP que presenta las mutaciones ALK y ROS-1 puede prolongar 30 meses su vida con terapias blanco moleculares.

El reordenamiento en el gen *ALK* produce una proteína anormal ALK, que causa que las células crezcan y se propaguen. Los medicamentos que atacan a la proteína anormal ALK incluyen el crizotinib, el ceritinib y el alectinib.

Para el dominio transmembranal de receptor de TK (HER) Erb-b2 (TMD) se ha descrito que las mutaciones HER2V659E y HER2G660D en adenocarcinomas de pulmón tienen relevancia clínica y posible tratamiento con afatinib²¹.

En algunos casos de CPCNP, las células tienen cambios en el gen *BRAF*, razón por la que producen una proteína BRAF alterada que les ayuda a crecer. Algunos medicamentos la atacan y también a las proteínas relacionadas.

Otros genes que presentan mutaciones y que se han relacionado con el CaP son *PI3KCA*, *SOX2*, *ALK/ELM4*, *KRAS*, *BRAF*, *MET*, *HER* y *NOTCH*.

Un subgrupo de pacientes con carcinoma de células no pequeñas presenta una mutación genética que consiste en la rotura en los genes *EML4* (*echinoderm microtubule-associated proteina-like4*) y *ALK* y posterior fusión de los dos genes en dirección opuesta. El resultado final es el oncogén *EML4-ALK*, que inhibe la apoptosis, favorece la proliferación tumoral¹⁵ y está presente en un porcentaje relativamente bajo de pacientes con adenocarcinoma de pulmón. Pacientes que presentan este gen de fusión son tratados con un inhibidor de ALK que también es considerado como biomarcador molecular similar al EGFR.

La traslocación del gen *EML4-ALK* se realiza mediante la técnica de FISH, siguiendo el protocolo Vysis y, con al menos, un porcentaje del 15% de positividad sobre 50 células analizadas. Tiempo de diagnóstico: 10 días hábiles²². (GRADE A2)

Toda prueba para determinación de un biomarcador debe contar con el consentimiento informado del paciente. (GRADE A1)

La selección del tratamiento molecular para adenocarcinomas se basa en la determinación de la presencia o ausencia de mutaciones, principalmente en EGFR, KRAS, ALK, y ROS1. Para detectar mutaciones mediante reacciones en cadena de la polimerasa en tiempo real, se recomiendan hibridación fluorescente *in situ* y/o inmunohistoquímica^{12,19}. (GRADE A1)

Imagenología

Tomografía por emisión de positrones/ tomografía computarizada

La PET/TC es una modalidad de estudio de cuerpo entero que proporciona características morfológicas y metabólicas. De ella se obtiene información funcional, incluso antes de que dichos rasgos sean identificados en la tomografía convencional.

La PET/TC es una herramienta valiosa en el CaP, ya que muestra sensibilidad alta (97%) para la detección de ganglios mediastinales y actividad metastásica, aun cuando la especificidad es menor (85%)^{9,23}. Ofrece una exactitud diagnóstica del 93%, con tasas de falsos negativos de hasta un 8% en lesiones menores a 6 mm (debido a la resolución espacial del equipo PET), como los tumores broncoalveolar/adenocarcinoma *in situ* y carcinoide típico. Estos muestran metabolismo bajo²⁴ y falsos positivos (FP) de hasta un 10%, en el caso de procesos infecciosos activos o lesiones inflamatorias²⁵.

Para este estudio se utilizan diferentes radiofármacos, comúnmente ¹⁸-fluor-2 desoxi-d glucosa (¹⁸F-FDG), análogo de la glucosa que se acumula en el citoplasma de las células, con aumento del transporte celular y metabolismo de glucosa, ya que no se metaboliza después de ser fosforilado.

En los estudios clínicos PET/TC, el metabolismo de la ¹⁸F-FDG se puede valorar de forma semicuantitativa utilizando el índice SUV (*standardized uptake value* o índice de captación estándar). Es un valor que expresa la captación de la ¹⁸F-FDG en el tejido o lesión, relacionado con la dosis inyectada, y se define como el cociente entre la concentración tisular de radiofármaco y la dosis inyectada, dividida entre el peso corporal en gramos. Dicho índice está afectado por factores como el nivel de glucosa sérica, el peso del paciente, el tiempo desde la inyección y la dosis del radiofármaco, así como por el tamaño y heterogeneidad de la lesión en el área seleccionada. En general, se considera un umbral de SUV < 2.5 para indicar malignidad.

En la evaluación de los nódulos pulmonares se recomienda utilizar una estimación visual y considerar como sospechosas las lesiones con captación de ¹⁸F-FDG aumentada, con respecto a la actividad de fondo del órgano o la de los vasos del mediastino.

El uso de PET/TC es útil para el estudio del nódulo sólido, detectado en paciente asintomático de alto riesgo. Si mide entre 8 y 14 mm, se podrá dar seguimiento en 3 meses mediante TC de baja dosis (TCBD) o PET/TC. Si es mayor o igual a 15 mm, se complementará con TC de alta resolución (TCAR) o PET/TC²⁶⁻²⁹.

El uso del PET/TC para la evaluación del tumor permite una mejor diferenciación del tumor hipermetabólico del parénquima pulmonar atelectasiado distal y con áreas de neumonitis adyacentes^{24,30}. Ello puede orientar en el sitio de toma de biopsia.

Es recomendable para la estadificación mediastinal y metástasis (sitios más frecuentes: glándulas adrenales, hueso, hígado y cerebro) en pacientes que pueden ser tratados con intención curativa^{23,31-36}; sin embargo, todas las lesiones positivas a distancia requieren confirmación patológica.

La ¹⁸F-FDG es captada por las células tumorales viables, pero no por la necrosis ni fibrosis, por lo que el PET/TC es muy sensible para la detección de recidivas, aunque con especificidad menor que al diagnóstico inicial, debido a los FP, que pueden causar la inflamación postratamiento. Se recomienda que el estudio se realice 2-3 meses después de la RT y 1-2

	Obtención del material	Estudios de extensión	Tinciones de inmunohistoquímica	Tipo histológico	Perfil mutacional
Sospecha de cáncer pulmonar	– Por TC – Broncoscopia – Toracoscopia – EBUS	– TC – Gammagrama óseo – RM cráneo – PET/TC*	– CK7 – Napsina-A – TTF1 – P40 – P63 – CK 5/6	- Adenocarcinoma - Definir subtipo histológico[†] - Escamoso[‡]	- EGFR - ALK - ROS-1 - PD-L1 - PD-L1

Figura 1. Diagnóstico: patología, perfil molecular y estudios de extensión. *Para pacientes con PET/TC basal con seguimiento cuando sustituye a la TC y GGO o en enfermedad oligometastásica. [†]Papilar, micropapilar, lipídico, acinar, sólido. [‡]Se solicitará PD-L1 a todos los pacientes (clona 22C3). El resto del perfil mutacional (EGFR, ALK y ROS-1) en pacientes con histología adenoescamosa o no fumadores. TC: tomografía axial computarizada; EBUS: ultrasonido endobronquial; RM: resonancia magnética nuclear; PET/TC: tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada.

meses tras la cirugía^{37,38}. El PET/TC en la reevaluación muestra una sensibilidad del 72-96%, una especificidad del 82-92% y produce un cambio en el tratamiento del paciente en el 29% de los casos^{39,40}.

Debido a que los cambios metabólicos preceden a la reducción del volumen tumoral, se ha investigado la utilidad de la PET/TC en la monitorización de la respuesta a la QT.

Actualmente, el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre cuenta con un equipo de PET/TC de última generación, con disponibilidad de múltiples radiotrazadores que debe usarse:

- Cuando existe duda con la imagen de una TC.
- Cuando se desea evitar la realización de múltiples estudios (TC de tórax, abdomen, sistema nervioso central y rastreo óseo) y se prefiere hacer un solo estudio.

Véase la figura 1 como resumen del protocolo de diagnóstico.

Tratamiento

Recomendaciones de tratamiento

Cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones EGFR, ALK y ROS+

Anti-EGFR

R. Se recomienda ofrecer primera línea de tratamiento con gefitinib, afatinib o erlotinib a pacientes con mutación de EGFR⁴¹⁻⁴⁸. (GRADE A1)

R. Erlotinib + bevacizumab es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados⁴⁹. (GRADE C2)

R. Pacientes con mutación EGFR y ECOG 3-4 también podrían ser candidatos a tratamiento con TKI; se

considera a gefitinib como mejor opción por su perfil de seguridad⁵⁰. (GRADE D1)

R. En los pacientes en quienes se inició QT, antes de tener el resultado de EGFR mutado y sin datos de progresión, se podrá continuar con esquema planeado a completar de 4 a 6 ciclos criterio del médico tratante y ofrecer TKI como mantenimiento⁴⁵. (GRADE C1)

R. Pacientes con mutación del EGFR que progresan a un TKI y con mutación T790M deben ser tratados con osimertinib⁵¹. (GRADE A1)

R. En pacientes que progresaron a un TKI sin mutación T790M o desconocida, se deberá continuar con QT con base en sales platinadas^{52,53}. (GRADE A1)

R. Ante oligoprogresión asintomática podrá valorarse continuar con el medicamento que se utilizaba en primera línea y valorar tratamiento local⁵⁴. (GRADE B1)

R. No se recomienda el uso concomitante de QT con un TKI⁵⁵. (GRADE A1)

R. No se recomienda el uso de fármacos anti-EGFR en pacientes con estatus EGFR desconocido o no mutado. (GRADE A1)

Véase en la figura 2 el algoritmo 1 como resumen de estas recomendaciones.

ALK

R. En pacientes con ALK positivo, se recomienda crizotinib o ceritinib⁵⁶⁻⁶¹. (GRADE A1)

R. Es preferible ceritinib sobre QT en los pacientes a los que se administró crizotinib de primera línea y existe resistencia⁵⁶⁻⁶¹. (GRADE A1)

R. En los pacientes en los cuales se usó ceritinib en primera línea y tras progresión, es preferible QT con platino + pemetrexed en segunda línea⁵⁶⁻⁶¹. (GRADE B1)

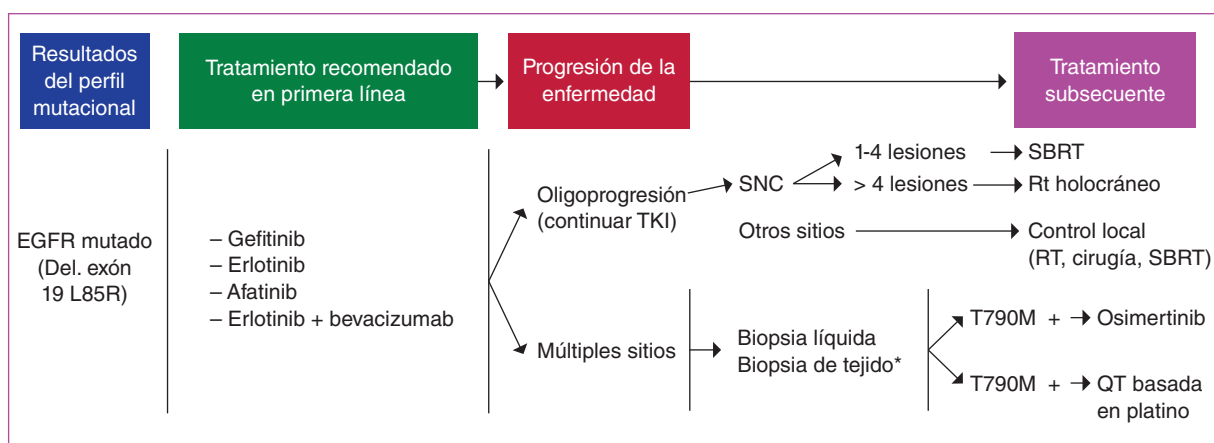


Figura 2. Algoritmo 1. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar con mutación EGFR. *Se recomienda biopsia de tejido en pacientes cuya biopsia líquida resultó negativa para mutación T790M. TKI: inhibidores de tirosincinasa; SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; SNC: sistema nervioso central; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

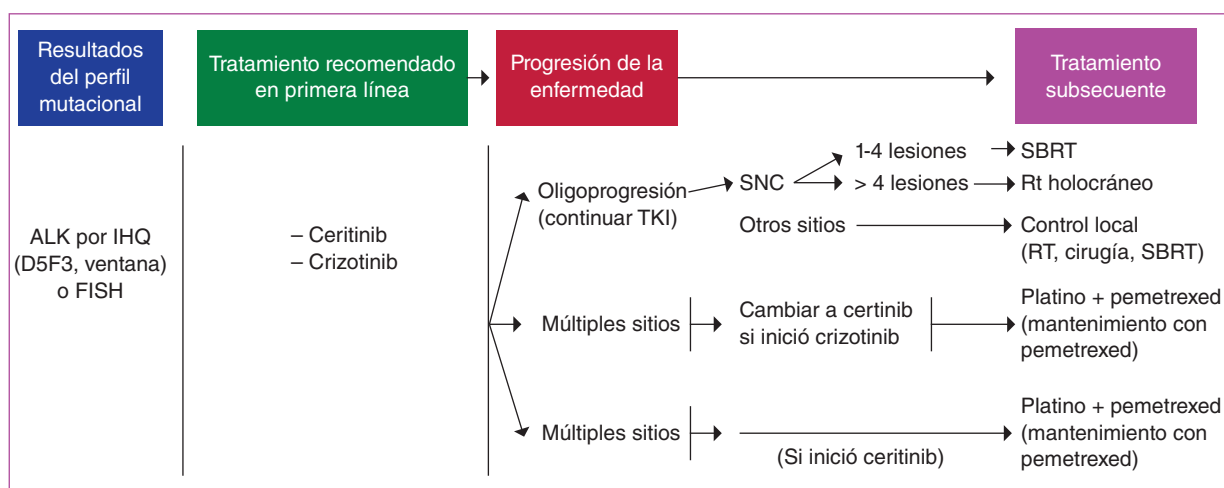


Figura 3. Algoritmo 2. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar con rearreglo de ALK+. IHQ: inmunohistoquímica; FISH: análisis por hibridación fluorescente *in situ*; TKI: inhibidores de tirosincinasa; SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; SNC: sistema nervioso central; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

R. En pacientes con oligoprogresión, considerar continuar con crizotinib o ceritinib y agregar terapia local⁵⁶⁻⁶¹. (GRADE B1)

Véase en la figura 3 el algoritmo 2 como resumen de estas recomendaciones.

ROS1

R. En pacientes con ROS1 positivo, la opción de primera línea es crizotinib o ceritinib sobre QT⁶²⁻⁶⁴. (GRADE A1)

R. En pacientes con oligoprogresión, considerar continuar con crizotinib o ceritinib y agregar terapia local. (GRADE B1)

Véase en la figura 4 el algoritmo 3 como resumen de estas recomendaciones.

Terapia sistémica de primera línea

R. Utilizar pembrolizumab en pacientes con CPCNP (adenocarcinoma/epidermoide), con expresión de PDL-1 igual o mayor al 50%, EGFR negativo y ALK/ROS-1 negativo o desconocido⁶⁵. (GRADE A1)

Véase en la figura 5 el algoritmo 4 como resumen de estas recomendaciones.

QT en CPCNP escamoso

R. Se recomienda QT combinada sobre monodroga y/o mejores cuidados de soporte, como primera línea en pacientes con CPCNP escamoso, con ECOG 0-1⁶⁶. (GRADE A1)

R. En pacientes con ECOG 2, se prefiere monodroga sobre doblete⁶⁷. (GRADE A2)

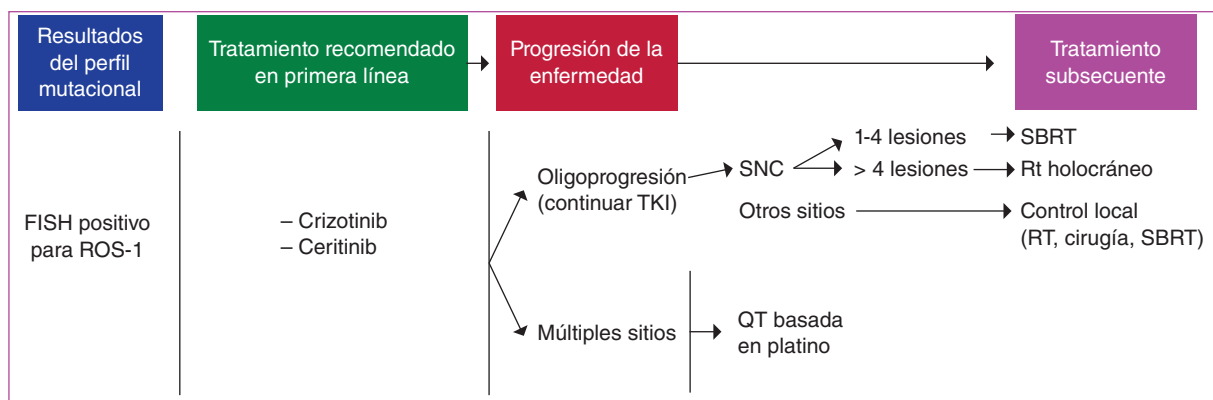


Figura 4. Algoritmo 3. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar con rearreglo de ROS-1. FISH: análisis por hibridación fluorescente *in situ*; TKI: inhibidores de tirosincinasa; SBRT: radioterapia corporal estereotáctica; SNC: sistema nervioso central; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

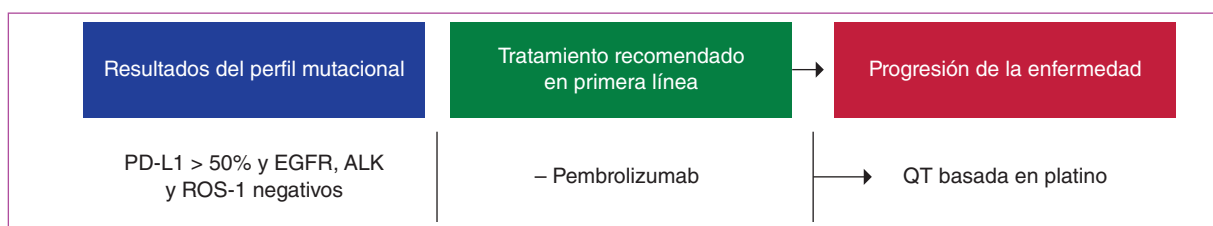


Figura 5. Algoritmo 4. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar con PDL-L1 > 50% y perfil mutacional negativo (escamoso y no escamoso). QT: quimioterapia.

R. En los esquemas no se recomienda el uso de pemetrexed^{68,69}. (GRADE A1)

R. El bevacizumab está contraindicado en este grupo de pacientes. (GRADE A1)

R. Como tratamiento de QT combinado, se recomienda un doblete basado en platino, en combinación con paclitaxel, gemcitabina y vinorelbina^{70,71}. (GRADE A1)

R. La duración del tratamiento será de 4 a 6 ciclos; actualmente no se recomienda la terapia de mantenimiento. (GRADE A1)

R. Llevar a cabo estudios de extensión, idealmente al segundo ciclo, para valorar beneficio de continuar tratamiento y/o del cuarto al sexto ciclos⁷². (GRADE B1)

R. En segunda línea, se recomienda docetaxel (ver inmunoterapia)^{73,74}. (GRADE B1)

R. No hay suficiente evidencia para realizar una recomendación de tercera línea de QT; la decisión de continuar con una tercera línea debe corresponder a la particularidad de cada paciente⁷⁵⁻⁷⁸. (GRADE D2)

Véase en la figura 6 el algoritmo 5 como resumen de estas recomendaciones.

Quimioterapia de primera línea en CPCNP estadio clínico IV (adenocarcinoma)

R. El estado funcional es determinante en la selección del tratamiento, ya sea en combinación o en monodroga¹⁵. (GRADE A1)

R. En pacientes con ECOG 2, o edad avanzada, se puede optar por el tratamiento combinado, solo en casos seleccionados^{5,79,80}. (GRADE B2)

Véase en la figura 7 el algoritmo 6 como resumen de estas recomendaciones.

Segunda línea (inmunoterapia)

R. Utilizar nivolumab en pacientes con CPCNP (adenocarcinoma y epidermoide), con falla previa a doblete con platinos, independientemente de la expresión de PDL-1⁸¹. (GRADE A1)

R. Utilizar pembrolizumab en pacientes con CPCNP (adenocarcinoma y epidermoide), con falla previa a doblete con platinos y expresión de PDL-1 igual o mayor al 1%⁸². (GRADE A1)

R. En pacientes con pseudoprogresión detectada por imagen y sin deterioro clínico, se recomienda continuar inmunoterapia y reevaluar por imagen al cabo de 6 semanas. En caso de persistir con progresión, se debe suspender⁸³. (GRADE B2)

R. En pacientes con ECOG 0-1, el uso de QT combinada con paclitaxel-carboplatino puede asociarse

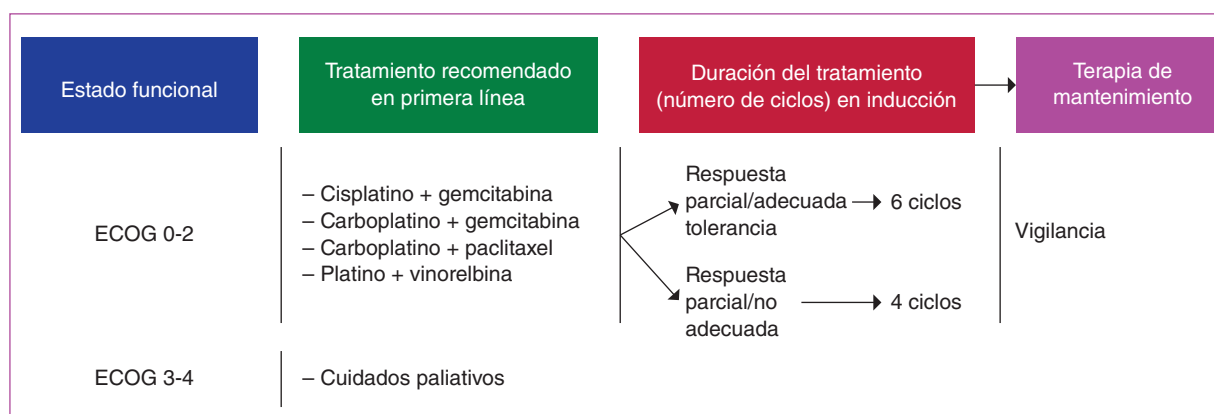


Figura 6. Algoritmo 5. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar escamoso sin mutaciones EGFR, ALK, ROS-1 y PD-L1 < 50%. ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

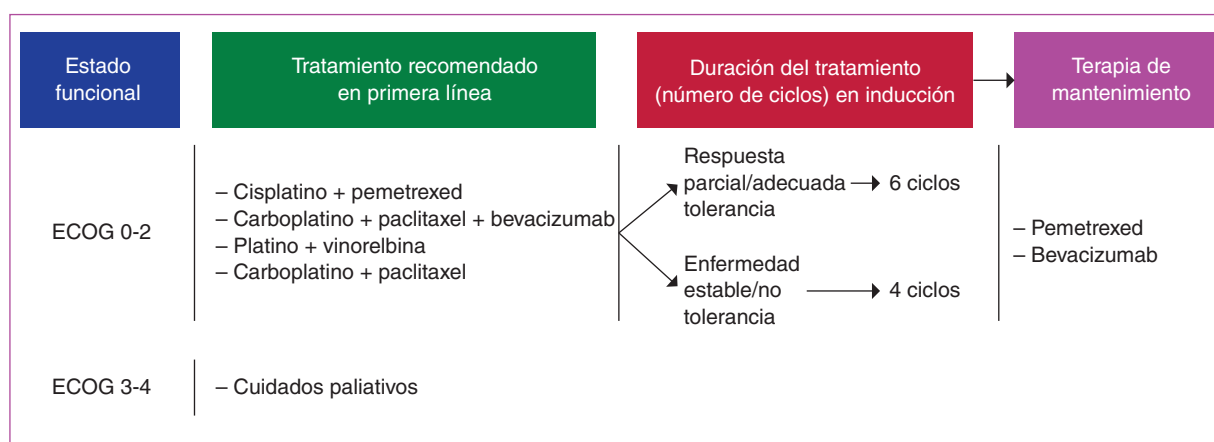


Figura 7. Algoritmo 6. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar no escamoso sin mutaciones EGFR, ALK, ROS-1 y PD-L1 < 50%. ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

con bevacizumab en casos que no exista contraindicación para su uso⁸⁴⁻⁸⁶. (GRADE A1)

R. No se recomienda el uso de bevacizumab asociado con pemetrexed y sales platinadas como terapia de primera línea. (GRADE A1)

R. En pacientes con ECOG 0-1, se prefiere QT basada en un agente platinado (carboplatino o cisplatino), en combinación con un segundo fármaco: paclitaxel o pemetrexed^{68,87-97}. (GRADE A1)

R. El tratamiento de mantenimiento se recomienda con bevacizumab o pemetrexed, de acuerdo con el esquema iniciado^{85,86,98}. (GRADE A1)

Véanse en las figuras 8 y 9 los algoritmos 7 y 8 como resumen de este apartado.

QT de segunda línea CPCNP etapa clínica IV (adenocarcinoma) no candidatos a inmunoterapia o TKI

R. El uso de monoterapia con docetaxel o pemetrexed es el tratamiento de elección porque el uso de

dobletes no ofrece mayor beneficio en una segunda línea de tratamiento⁹⁹⁻¹⁰². (GRADE A1)

R. Se recomienda nintedanib en combinación con docetaxel seguido de mantenimiento con nintedanib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón previamente tratados con sales de platino y SLP igual o menor a 9 meses¹⁰³. (GRADE A1)

R. Ramucirumab + docetaxel es una opción de tratamiento alternativo¹⁰³. (GRADE A1)

Manejo de cáncer de pulmón de células pequeñas
Diagnóstico

R. Posterior al diagnóstico de CPCP se deberán realizar estudios de extensión, como laboratorios basales (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, ES), tomografía computarizada (TC), SyC de tórax y abdomen superior (enfoque a glándula suprarrenal), resonancia magnética (RM) cerebral (de preferencia) o TC SyC cerebral y GGO. Si

Estado funcional	Tratamiento recomendado en segunda línea	Tratamiento recomendado en tercera línea
ECOG 0-2	– Nivolumab* – Pembrolizumab† – Docetaxel	– Nivolumab* – Pembrolizumab† – Docetaxel
ECOG 3-4	– Cuidados paliativos	

Figura 8. Algoritmo 7. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar escamoso sin mutaciones EGFR, ALK, ROS-1 y PD-L1 < 50%. *Independientemente del estatus de PD-L1. †Pembrolizumab en pacientes con PD-L1 > 1%. Nota. En tercera línea, utilizar lo que no se ha utilizado en segunda línea: si se administró inmunoterapia considerar docetaxel + antiangiogénico o monodroga con docetaxel. ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Estado funcional	Tratamiento recomendado en segunda línea	Tratamiento recomendado en tercera línea
ECOG 0-2	– Nivolumab – Pembrolizumab† – Docetaxel + nintendanib‡ – Docetaxel + Ramucirumab‡ – Docetaxel – Pemetrexed (si no se ha utilizado en primera línea)	– Nivolumab* – Pembrolizumab† – Docetaxel + nintendanib‡ – Docetaxel + ramucirumab‡ – Docetaxel – Pemetrexed (sino se ha utilizado en primera o segunda línea)
ECOG 3-4	– Cuidados paliativos	

Figura 9. Algoritmo 8. Tratamiento sistémico de pacientes con cáncer pulmonar no escamoso sin mutaciones EGFR, ALK, ROS-1 y PD-L1 < 50%. *Independientemente del estatus de PD-L1. †Pembrolizumab en pacientes con PD-L1 > 1%. ‡Si no hay contraindicación para su empleo. Ideal para pacientes PD-L1 negativos o no candidatos a inmunoterapia. Nota. En tercera línea, utilizar lo que no se ha utilizado en segunda línea: si se administró inmunoterapia considerar docetaxel + antiangiogénico o monodroga con docetaxel/pemetrexed. ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

es posible, realizar una PET/TC. En pacientes con datos de infiltración a medula ósea, realizar aspirado de médula ósea. Apoyo especializado para dejar de fumar. (GRADE B1)

Estadificación del paciente

- Etapa limitada (AJCC, 7.^a Edición). Incluye etapas I-III (cualquier T, cualquier N, M0), puede ser englobada en un tolerable campo de irradiación.
- Etapa extendida (AJCC, 7.^a Edición). Incluye etapa IV (cualquier T, cualquier N, M 1a/b), enfermedad metastásica a distancia, múltiples nódulos pulmonares o que no puede englobarse en un tolerable campo de irradiación¹⁰⁴.

Tratamiento etapa limitada

R. Muy limitada (T1-2, N0), realizar muestreo patológico ganglionar mediastinal o PET/TC, en caso

negativo valorar manejo quirúrgico con disección ganglionar y, posteriormente, manejo adyuvante.

R. En caso de ganglios negativos, solo adyuvancia con QT sistémica adyuvante con sales platinadas y etopósido. (GRADE A1)

R. En caso de ganglios positivos, además de QT adyuvante, se deberá dar RT mediastinal^{105,106} y, posteriormente, irradiación craneal profiláctica^{107,108}. (GRADE A1)

R. Limitada (que exceda T1-T2, N0) con buen estado funcional (ECOG 0-2), dar tratamiento de QT (CDDP/VP-16) concurrentemente con RT torácica^{105,106,109}. (GRADE A1)

R. De lograr respuesta completa o parcial, se deberá valorar irradiación craneal profiláctica^{107,108}. (GRADE A1)

R. Limitada que exceda T1-T2 con mal estado funcional (ECOG 3-4), dar tratamiento de QT ± RT

(concurrente o secuencial) o valorar cuidados de soporte. (GRADE A2)

Tratamiento etapa extendida

R. ECOG 0-2 sin síntomas agudos que paliar. Iniciar manejo de QT sistémica con sales platinadas. De lograr respuesta completa, se deberá dar RT al tórax para lograr mejor control local de la enfermedad y valorar irradiación craneal profiláctica. (GRADE A1)

R. ECOG 0-2 con síntomas agudos (síndrome de vena cava, metástasis óseas, riesgo de fractura, etc.). Dar manejo de QT sistémica ± RT específica. (GRADE A2)

R. ECOG 0-2 con metástasis cerebrales, valorar RT holocraneal inicial, dependiendo de los síntomas neurológicos y, posteriormente, valorar QT sistémica, si está clínicamente indicado y las condiciones del paciente lo permiten. No necesariamente se debe iniciar el tratamiento con RT holocraneal, porque dicha modalidad dependerá de las condiciones neurológicas del paciente^{110,111}. (GRADE A2)

QT sistémica

R. Etapa limitada (máximo 4-6 ciclos)

– CDDP 60 mg/m², día 1 + VP-16 120 mg/m², días 1 a 3¹¹²

– CDDP 80 mg/m², día 1 + VP-16 100 mg, días 1 a 3¹¹³

– CBP AUC 5-6, día 1 + VP-16 100 mg/m², días 1 a 3¹¹⁴

Durante el tratamiento concurrente de QT/RT, se recomienda CDDP/VP-16. (GRADE A1)

No se recomienda el uso de FEC-G durante el tratamiento concurrente de QT/RT. (GRADE A1)

R. Etapa extendida (máximo 4-6 ciclos)

– CBP AUC 5-6 + VP-16 100 mg/m², días 1 a 3¹¹⁵

– CDDP a 75 mg/m², día 1 + VP-16 a 100 mg/m², días 1 a 3¹¹⁶

– CDDP a 80 mg/m², día 1 + VP-16 a 80 mg/m², días 1 a 3¹¹⁷

– CDDP a 25 mg/m², días 1 a 3 + VP-16 a 100 mg/m², días 1 a 3¹¹⁸

– CBP AUC 5, día 1 + CPT-11 50 mg/m², días 1, 8 y 15¹¹⁹

– CDDP a 60 mg/m², día 1 + CPT-11 a 60 mg/m², días 1, 8 y 15¹²⁰

– CDDP a 30 mg/m², + CPT-11 a 65 mg, días 1 y 8¹²¹

R. Tratamiento subsecuente

– Recurrencia ≤ 6 meses, ECOG 0-2

– Irinotecán¹²²

– Paclitaxel^{123,124}

– Docetaxel¹²⁵

– Temozolamida^{126,127}

– Vinorelbina^{128,129}

– Gemcitabina^{130,131}

– VAC (vincristina + adriamicina + ciclofosfamida)¹³²

– Nivolumab ± ipilimumab¹³³

– Recurrencia > 6 meses

– Esquemas iniciales considerando reducción de dosis y uso de FEC-G, para pacientes con ECOG ≥ 2.

Bibliografía

- Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48.
- Cancer Facts & Figures [Internet]. American Cancer Society; 2017 [Fecha consulta: julio de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>
- Moctezuma VC, Patiño ZM. Cáncer de pulmón. *Anales de Radiología México.* 2009;1:33-45.
- Arrieta Rodríguez O, Guzmán de Alba E, Alba López LF, Acosta Espinoza A, Alatorre Alexander J, Alexander Meza JF, et al. Consenso nacional de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Rev Invest Clin.* 2013;65(Suppl 1):S5-84.
- Kerr KM. Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting. *Histopathology.* 2009;54:12-27.
- Gellert A, Rudd RM, Sinha G, Geddes DM. Fiberoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax.* 1982;37(9):684-7.
- Sturgis CD, Nassar DL, D'Antonio JA, Raab SS. Cytologic features useful for distinguishing small cell from non-small cell carcinoma in bronchial brush and wash specimens. *Am J Clin Pathol.* 2000;114(2):197-202.
- Cameron SEH, Andrade RS, Pambuccinan SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state-of-the-art review. *Citopathology.* 2010;21:6-26.
- Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest.* 2003;123(Suppl 1):115S-28S.
- Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1184-97.
- Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:15-25.
- Terry J, Leung S, Laskin J, Leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1805-11.
- Schwartz AM, Henson DE. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;132(Suppl 3):78S-93S.
- Saji H, Tsuboi M, Yoshida K, Kato Y, Nomura M, Matsubayashi J, et al. Prognostic impact of number of resected and involved lymph nodes at complete resection on survival in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011;6(11):1865-71.
- Travis WD, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the lung, pleura and heart. IARC Press, 2015.
- Naidoo J, Drilon A. Molecular diagnostic testing in non-small cell lung cancer [Internet]. Physicians' Education Resource, LLC [Fecha consulta: julio de 2017]. Disponible en: <http://www.gotoper.com/publications/ajho/2014/2014sep/molecular-diagnostic-testing-in-non-small-cell-lung-cancer>
- Goswami J. FDA's Approval of First NGS-Based IVD for NSCLC Raises New Question: Where Does This Leave LDTs? [Internet]. Personalized Medicine Coalition [Fecha de consulta: julio de 2017]. Disponible en: <https://personalizedmedicine.blog/2017/07/11/fdas-approval-of-first-ngx-based-ivd-for-nsclc-raises-new-question-where-does-this-leave-ldts/>

18. Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. An Introduction to Genetic Analysis, 7th edition. New York: W. H. Freeman; 2000.
19. Rivera P, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(Suppl 5):e142S-65S.
20. Socinski MA. Incorporating immunotherapy into the treatment of non-small cell lung cancer: Practical guidance for the clinic. *Semin Oncol*. 2015;42(Suppl 2):S19-28.
21. Ou SI, Schrock AB, Bocharov EV, Klempner SJ, Haddad CK, Steinecker G, et al. HER2 transmembrane domain (TMD) mutations (V659/G660) that stabilize homo- and heterodimerization are rare oncogenic drivers in lung adenocarcinoma that respond to afatinib. *J Thorac Oncol*. 2017;12(3):446-57.
22. Shackelford RE, Vora M, Mayhall K, Cotelingam J. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review. *Genes Cancer*. 2014;5(1-2):1-14.
23. von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: Current applications and future directions. *Radiology*. 2006;238:405-22.
24. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361:32-9.
25. Socinski MA, Rivera MA, Halle JS, Detterberck FC, Falen S. Seeking a home for a PET, part 1: defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest*. 2004;125(6):2294-9.
26. Shreve PD, Anzai Y, Wahl R. Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *RadioGraphics*. 1999;19:61-77.
27. Pinilla I, Gómez-León N. Utilidad de la PET/CT en el cáncer de pulmón. *Radiología*. 2009;51:248-60.
28. Lung Cancer Screening CT Protocols Version 4.0 2/23/16.
29. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Pomerri F, Rubello D. Indeterminate Lung Nodules in Cancer Patients: Pretest Probability of Malignancy and the Role of 18F-FDG PET/CT. *NCCN. AJR Am J Roentgenol*. 2014 Mar;202(3):507-14.
30. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the Use of 18F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3):480-508.
31. Blodgett TM, Meltzer CC, Townsend DW. PET/CT: Form and Function. *Radiology*. 2007;242:360-85.
32. Sung YM, Lee KS, Kim BT, Kim S, Kwon OJ, Choi JY, et al. Nonpalpable supraclavicular lymph nodes in lung cancer patients: Preoperative characterization with F-FDG PET/CT. *AJR*. 2008;190:246-52.
33. Yeh DW, Lee KS, Han J, Yi CA, Lee HY, Chung MJ, et al. Mediastinal nodes in patients with non-small cell lung cancer: MRI findings with PET/CT and pathologic correlation. *AJR*. 2009;193:813-21.
34. UyBico SJ, Wu CC, Suh RD, Le NH, Brown K, Krishnam MS. Lung cancer staging essentials: The new TNM staging system and potential imaging pitfalls. *Radiographics*. 2010;30:1163-81.
35. Aquino SL, Kuester LB, Muse VV, Halpern EF, Fischman AJ. Accuracy of transmission CT and FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(6):692-96.
36. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):879-92.
37. Oriuchi N, Higuchi T, Ishikita T, Miyakubo M, Hanaoka H, Iida Y, et al. Present role and future prospects of positron emission tomography in clinical oncology. *Cancer Sci*. 2006;97:1291-7.
38. Steinert HC, Kamel EH, de Juan R. PET and PET/CT of tumors of the chest. En: von Schulthess GK, editor. *Clinical molecular anatomic imaging*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003; pp. 291-305.
39. de Leyn P, Stroobants S, de Weber W, Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with mediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3333-9.
40. Keidar Z, Haim N, Guralnik L, Wollner M, Bar-Shalom R, Ben-nun A, et al. PET/CT using 18F-FDG in suspected lung cancer recurrence: diagnostic value and impact on patient management. *J Nucl Med*. 2004;45:1640-6.
41. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-57.
42. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIG-NAL: first-line single-agent icressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol*. 2012;30:1122-8.
43. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013;24:54-9.
44. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-8.
45. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cienas S, Szczesna A, Juhász E, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11:521-9.
46. Sequist LV, Yang JCH, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-34.
47. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):213-22.
48. 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 (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
49. Herbst RS, Ansari R, Bustin F, Flynn P, Hart L, Otterson GA, et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9780):1846-54.
50. Langer CJ. The Lazarus response in treatment-naïve, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1350-4.
51. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrence R, Pawelczak CP, Cantarini M, et al. 135O_PR: plasma genotyping for predicting benefit from osimertinib in patients (pts) with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016;11(Suppl 4S):S154.
52. Jänne PA, Yang JCH, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1689-99.
53. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):1643-52.
54. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA Jr, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1807-14.
55. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):777-86.
56. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(11):1004-12.
57. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(25):2385-94.
58. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD, et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(11):1625-33.
59. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167-77.
60. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):e443-5.
61. Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicenter, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):452-63.

62. 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;33(9):992-9.
63. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-71.
64. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2613-8.
65. 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;375(19):1823-33.
66. 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;26(28):4617-25.
67. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of a European Experts Panel. *Ann Oncol*. 2004;15(3):419-26.
68. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3543-51.
69. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
70. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2926-36.
71. Liao B-C, Shao Y-Y, Chen H-M, Shau W-Y, Lin Z-Z, Kuo RN, et al. Comparative effectiveness of first-line platinum-based chemotherapy regimens for advanced lung squamous cell carcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(2):137-43.
72. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3277-83.
73. Shepherd BFA, Dancy J, Ramlaui R, Mattson K, Gralla R, Rourke MO, 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. *Am Soc Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
74. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2000;27(3):145-57.
75. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(4):504-35.
76. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
77. Camps C, Felip E, García-Campelo R, Trigo JM, Garrido P. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(12):977-84.
78. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, Giaccone G, Baker S, Brahmer JR, et al. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33(30):3488-515.
79. Wallace WAH. The challenge of classifying poorly in the lung. *Histopathology*. 2009;54:28-42.
80. Travis WD. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM Classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology*. 2009;54:3-11.
81. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
82. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
83. Nivolumab [Opdivo®] [Internet]. National Comprehensive Cancer Network, JNCCN Non-Small Cell Lung Cancer, JNCCN spotlights [Fecha publicación: Monday, March 20, 2017; fecha consulta: enero 2018]. Disponible en: <http://nccn360.org/nscl/jnccn-spotlights/nivolumab/>
84. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3004-11.
85. Delbaldo C, Michiels S, Sys N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;292:470-84.
86. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
87. Fossella F, Periera JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. 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;21(16):3016-24.
88. Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, Dabouis G, Bureau G, Libert P, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1556-62.
89. Frasci G, Comella P, Panza N. Carboplatin-oral etoposide personalized dosing in elderly non-small cell lung cancer patients. Gruppo Oncologico Cooperativo Sud-Italia. *Eur J Cancer*. 1998;34:1710-4.
90. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, Clemons M, Ranson M, Hassan J, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003;9(83):542-53.
91. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-23.
92. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, Price A, Manegold C, Rosell R, et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as 1st-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter, randomized, phase II trial. *Clin Cancer Res*. 2005;11(2 Pt 1):690-6.
93. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):12-8.
94. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère JF, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol*. 2005;16(4):602-10.
95. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski M, Macha HN, Gatzemeier U, Mattson K, et al. Randomized study of vinorelbine--gemcitabine versus vinorelbine--carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;49(2):233-40.
96. Green M, Manikhas G, Orlov S, Afanasiev B, Makhson AM, Bhar P, et al. Abraxane®, a novel Cremophor®-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17(8):1263-68.
97. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, Miller VA, Ng KK, Fiore J, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):639-43.
98. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(11):847-57.
99. Zatloukal P, Kanitz E, Magyar P, Jassem J, Krzakowski M, Pawlicki M, et al. Gemcitabine in locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: the Central European phase II study. *Lung Cancer*. 1998;22(3):243-50.
100. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(19):3852-9.
101. Dancy J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43(2):183-94.
102. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W, et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1377-82.
103. Corrales L, Nogueira A, Passiglia F, Listi A, Caglevic C, Giallombardo M, et al. Second-Line Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical, Pathological, and Molecular Aspects of Nintedanib. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:13.

104. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4.
105. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, Johnson DH, Perry MC, Souhami RL, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1618-24.
106. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1992;10(6):890-5.
107. Marchioli CC, Graziano SL. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *Chest Surg Clin N Am*. 1997;7(1):65-80.
108. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, van Kralingen KW, Smitt PA, Verschuur JJ. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4276-81.
109. Stinchcombe TE, Gore EM. Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist*. 2010;15(2):187-95.
110. Demedts IK, Vermaelen KY, van Meerbeeck JP. Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J*. 2010;35(1):202-15.
111. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, Groen HJ, Lewinski T, Scolard T, et al. Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. *Radiother Oncol*. 1998;46(1):29-32.
112. Turrisi AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340(4):265-71.
113. Saito H, Takada Y, Ichinose Y, Eguchi K, Kudoh S, Matsui K, et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5247-52.
114. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilas G, Angelidou M, Palamidis P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*. 1994;5(7):601-7.
115. Okamoto H, Watanabe K, Nishiwaki Y, Mori K, Kurita Y, Hayashi I, et al. Phase II study of area under the plasma-concentration-versus-time curve-based carboplatin plus standard-dose intravenous etoposide in elderly patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3540-5.
116. Spigel DR, Bendell JC, McCleod M, Shipley DL, Arrowsmith E, Barnes EK, et al. Phase II study of bevacizumab and chemoradiation in the preoperative or adjuvant treatment of patients with stage II/III rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(1):45-52.
117. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 9732. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3752-9.
118. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Osoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1985;3(11):1471-7.
119. Schmitt A, Fischer von Weikersthal L, Sebastian M, Martus P, Schulze K, Hortig P, et al. A randomised phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2016;17(4): 663-7.
120. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):85-91.
121. Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2038-43.
122. Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, Matsui K, Takifuji N, Kudoh S, et al. CPT-11: A new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1225-9.
123. Smit E, Fokkema E, Biesma B, Groen HJ, Snoek W, Postmus PE. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1998;77(2):347-51.
124. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N, Asai G, Moriyama A, Nakagawa K, et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006;26(1B):777-81.
125. Smyth JF, Smith IE, Sessa C, Schoffski P, Wanders J, Franklin H, et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1994;30A(8):1058-60.
126. Pietanza MC, Kadota K, Huberman K, Sima CS, Fiore JJ, Sumner DK, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with relapsed sensitive or refractory small cell lung cancer, with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase as a potential biomarker. *Clin Cancer Res*. 2012;18(4):1138-45.
127. Zauderer MG, Drilon A, Kadota K, Huberman K, Sima CS, Bergagnini I, et al. Trial of a 5-day dosing regimen of temozolomide in patients with relapsed small cell lung cancers with assessment of methylguanine-DNA methyltransferase. *Lung Cancer*. 2014;86(2):237-40.
128. Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C, van Glabbeke M, Noseda MA, Ardizzoni A, et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small-cell lung cancer patients. EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*. 1993;29A(12):1720-2.
129. Furuse K, Kubota K, Kawahara M, Takada M, Kimura I, Fujii M, et al. Phase II study of vinorelbine in heavily previously treated small cell lung cancer. *Oncology*. 1996;53(2):169-72.
130. van der Lee I, Smit EF, van Putten JW, Groen HJ, Schlösser NJ, Postmus PE, et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(4):557-61.
131. Masters GA, Declerck L, Blake C, Sandler A, DeVore R, Miller K, et al. Phase II trial of Gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1550-5.
132. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chryson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):658-67.
133. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, Ott PA, Taylor M, Eder JP, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):883-95.