

PROYECTO 360

NECESIDADES E INICIATIVAS PARA
LA MEJORA DEL ABORDAJE DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO CON TRASLOCACIÓN
DE ALK E INSERCIÓN DEL EXÓN
20 EN EL EGFR

Una iniciativa de



© 2024 Takeda Pharmaceutical
Company Limited. All rights reserved.

Con la colaboración de



La determinación de los biomarcadores para la selección personalizada del tratamiento ante un panorama terapéutico creciente y complejo suscita grandes retos a la vez que oportunidades en el manejo del cáncer de pulmón no microcítico.

El **PROYECTO 360**, un proyecto impulsado por Takeda y en colaboración con el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, se centra en la identificación y análisis de estos retos en el recorrido asistencial, abarcando la perspectiva clínica y del paciente, con un enfoque específico en el manejo del cáncer de pulmón no microcítico con traslocación en ALK y con inserción en el exón 20 del EGFR, para proponer iniciativas y avanzar hacia una atención óptima de estos pacientes. Se trata de dos subgrupos definidos por alteraciones moleculares poco frecuentes que destacan por las peculiaridades de los pacientes que las padecen y, aunque en diferentes aspectos, actualmente el abordaje de ambas enfermedades presenta grandes retos, desde la sospecha oncológica inicial hasta en el diagnóstico molecular y en el manejo terapéutico.

El resultado de este proyecto ha sido realizado entre profesionales sanitarios en base a su experiencia clínica y conocimiento en la patología, representando por ello una opinión independiente.

PARTICIPANTES

El proyecto ha contado con el liderazgo de un comité asesor nacional formado por 3 oncólogos clínicos referentes y la colaboración de un grupo de trabajo autonómico integrado por otros 10 oncólogos clínicos, ascendiendo a un total de 13 expertos procedentes de 13 comunidades autónomas [CC.AA.] diferentes, todos ellos expertos en la atención a los pacientes con cáncer de pulmón.

COMITÉ ASESOR NACIONAL

| | |
|------------------------------------|--|
| Dr. Ernest Nadal Alforja | Jefe de Sección de Tumores Torácicos del Servicio de Oncología Médica del Institut Català d'Oncologia en el Hospital Duran i Reynals, Cataluña |
| Dra. Rosario García Campelo | Jefa de Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de A Coruña, Galicia |
| Dra. Virginia Calvo De Juan | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Comunidad de Madrid |

GRUPO DE TRABAJO AUTONÓMICO

| | |
|---|---|
| Dr. Aitor Azkárte Martínez | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Universitario Son Espases, Islas Baleares |
| Dra. Amelia Insa Mollá | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Comunidad Valenciana |
| Dr. Ángel Artal Cortés | Jefe de Sección en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet, Aragón |
| Dr. Carlos Álvarez Fernández | F.E.A. Oncología Médica Hospital Universitario Central de Asturias, Principado de Asturias |
| Dr. Delvys Rodríguez Abreu | Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital Insular de Gran Canaria, Islas Canarias |
| Dr. José Antonio Macías Cerrolaza | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Universitario Morales Meseguer, Región de Murcia |
| Dra. M^a Ángeles Sala González | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Universitario de Basurto, País Vasco |
| Dr. Rafael López Castro | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Castilla y León |
| Dra. Reyes Bernabé Caro | Jefa de Sección en el Servicio de Oncología Médica Hospital Virgen del Rocío, Andalucía |
| Dra. Ruth Álvarez Cabellos | F.E.A. Oncología Médica del Hospital Virgen de la Salud, Castilla la Mancha |

PROYECTO 360

NECESIDADES E INICIATIVAS PARA LA MEJORA DEL ABORDAJE DEL
CPNM ALK+ Y CON INSERCIÓN DEL EXÓN 20 EN EL EGFR

ANTECEDENTES

El **cáncer de pulmón (CP)** es el **tercer tumor más frecuente** en la población española¹, se estima que en 2023 se diagnosticaron alrededor de 31.282 nuevos casos, y en 2021 fue el cáncer responsable del mayor número de fallecimientos a nivel mundial².

El **pronóstico y el tratamiento** de pacientes diagnosticados con CP depende, en gran medida, del estadio inicial al momento del diagnóstico.



La **resección quirúrgica con intención curativa** es el tratamiento de elección en estadios precoces, aunque solo el 24% de los cánceres de pulmón son diagnosticados como enfermedad localizada^{3,4}.



El desarrollo de **tratamientos dirigidos más específicos** que mejoran la supervivencia en subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica ha marcado un cambio de paradigma en el manejo de la enfermedad en estadios avanzados⁵. Las terapias dirigidas pueden ser la clave para mejorar la evolución de los pacientes con CP, de manera que se consiga una enfermedad curable en las fases iniciales, y una enfermedad crónica y manejable en los pacientes con enfermedad avanzada y metastásica⁶.



Aunque la terapia personalizada dirigida por biomarcadores contribuye a mejorar el pronóstico de la enfermedad, la esperanza y la calidad de vida, su incorporación suscita nuevas necesidades y retos en el abordaje de estos pacientes. Esto requiere, entre otras cosas, una adaptación de los procesos asistenciales actuales, la priorización de las pruebas y tecnologías más adecuadas para cada caso, el desarrollo y acceso a nuevas estrategias terapéuticas más efectivas, una mejor coordinación de todos los profesionales implicados en el abordaje del CP y, en definitiva, un **ABORDAJE INTERDISCIPLINAR E INTEGRAL DE LAS PERSONAS CON CPNM AVANZADO PARA UNA MEJORA DE LOS RESULTADOS EN SALUD Y ATENCIÓN A ESTOS PACIENTES.**

El **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)** es el tumor sólido con la mayor variedad de dianas terapéuticas potenciales, lo que supone una oportunidad para los subgrupos definidos molecularmente que pueden tratarse con terapias dirigidas, a la vez que un desafío asociado a la necesidad de implementar pruebas moleculares diagnósticas para el establecimiento de la estrategia terapéutica, ante un contexto cada vez más complejo y con un abanico creciente de alternativas terapéuticas. Es el caso de la identificación de la activación oncogénica de tirosina quinasas particulares en algunos tumores de CPNM avanzados, con **mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)** o **reordenamientos del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK)**⁵.



Las **mutaciones en EGFR** se identifican en aproximadamente 10-16% de los CPNM, siendo más frecuentes en adenocarcinomas y en **pacientes no fumadores**. En concreto, las inserciones en el exón 20 de EGFR, que representan entre el 1-12 % de todas las mutaciones EGFR y entre el **0.1-4% del conjunto de pacientes con CPNM**. Es importante su detección debido a que su manejo es diferente^{7,8}. A diferencia de las mutaciones frecuentes de EGFR, cabe esperar un **peor pronóstico** en las inserciones en el exón 20 de EGFR, ya que son resistentes a los inhibidores clásicos de la tirosina quinasa (TKI) de EGFR⁸. Actualmente, la **quimioterapia** es el tratamiento estándar en primera línea y ya existen **tratamientos dirigidos** aprobados por las Agencias Regulatorias que están a la espera de obtener precio y reembolso en España. Su indicación es tras el fracaso de un tratamiento basado en platino⁸⁻¹¹.



Los **reordenamientos ALK**, presentes en el **2-5% de los CPNM avanzados**, surgen con mayor frecuencia en **pacientes jóvenes y en mujeres con o sin una mínima exposición previa al tabaquismo**^{8,12,13}; sin embargo, estas características no deben ser excluyentes para el diagnóstico de otros perfiles de pacientes. En este caso, los resultados, incluyendo la **supervivencia, mejoran notablemente con los TKI** específicos de ALK y, en la actualidad, la mediana de supervivencia global de los pacientes en estadio IV suele superar los **cinco años**, gracias a los avances en las **terapias dirigidas** y la mejora en el manejo de la enfermedad⁸.

PROYECTO 360

OBJETIVO DEL PROYECTO

El **objetivo general** del proyecto 360 fue realizar un análisis completo del **recorrido asistencial** actual del paciente con CPNM con traslocación de ALK (ALK+) y mutación con inserción del exón 20 del EGFR (EGFRins20), identificando las **necesidades no cubiertas** y los **retos** existentes en el abordaje de estas patologías, tanto a nivel nacional como autonómico, para definir las posibles **iniciativas** y poner en común **buenas prácticas** para la mejora de la atención a estos pacientes.

METODOLOGÍA

En una **primera fase** liderada por el equipo nacional, se **definió el recorrido** de los pacientes con CPNM ALK+ y EGFRins20, se **analizó la situación actual** y se identificaron las **necesidades no cubiertas**, los **retos** y las **posibles soluciones** en el abordaje de esta patología a nivel nacional.

En una **segunda fase**, se celebraron **varios talleres**, liderados por el equipo nacional, con el grupo de trabajo autonómico para enriquecer la información de la primera fase e **incorporar las diferencias y particularidades** a nivel autonómico.

Adicionalmente, y con la colaboración de la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), se recogió, mediante **sesiones de diálogo, las vivencias de pacientes y familiares** a lo largo del recorrido asistencial. Participaron seis personas (cinco mujeres y un hombre), pacientes o familiares tanto de ALK+ como de EGFRins20. Todos los pacientes que han participado son jóvenes y sin antecedentes de hábito tabáquico.

Finalmente, en una **fase posterior**, se **amplió la visión autonómica con talleres de trabajo locales** en los que se compartieron los resultados de las primeras fases con el objetivo de recoger opiniones de un amplio panel de profesionales involucrados en el abordaje del CPNM en las CC.AA.

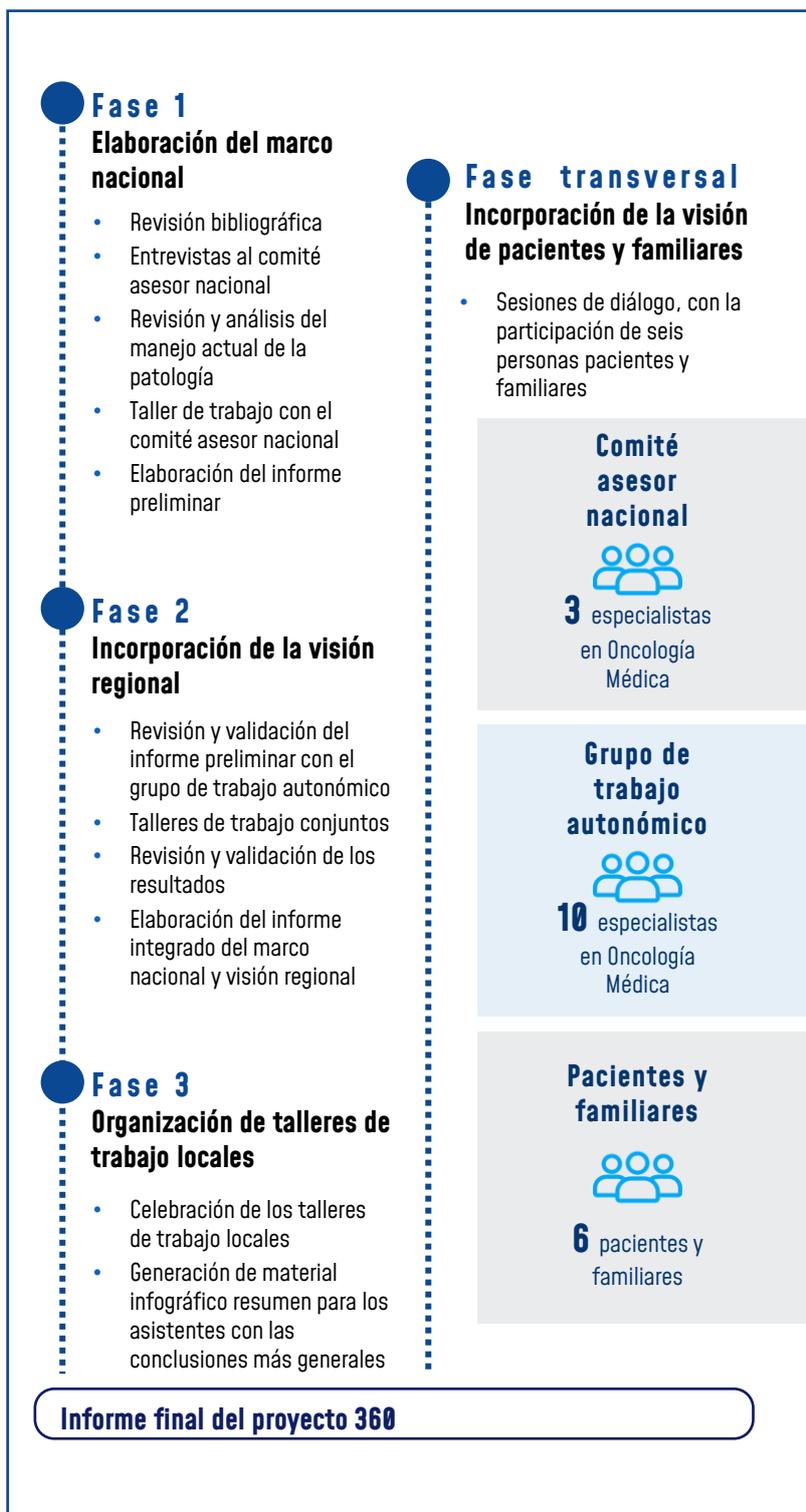


FIGURA 1. RESUMEN DE LA METODOLOGÍA.
Fuente: Elaboración propia.

RECORRIDO DEL PACIENTE CON CPNM ALK+ y EGFRins20



FIGURA 2. RECORRIDO ASISTENCIAL DEL PACIENTE CON CPNM ALK+ y EGFRins20.
Fuente: Elaboración propia.

PROYECTO 360

NECESIDADES E INICIATIVAS PARA LA MEJORA DEL ABORDAJE DEL
CPNM ALK+ Y CON INSERCIÓN DEL EXÓN 20 EN EL EGFR

SOSPECHA

SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS

EVALUACIÓN INICIAL

La mayoría de los pacientes presentan síntomas causados por el crecimiento tumoral. Suelen ser **síntomas inespecíficos o imprecisos**, incluyendo tos (con o sin expectoración), hemoptisis, disnea, dolor torácico y episodios de disfagia, disfonía o síndrome de la vena cava superior; que pueden aparecer en otros cuadros clínicos, como puede ser la tuberculosis o la infección por SARS-CoV-2.

Además, suelen presentarse **junto con otros síntomas de carácter más genérico** como son el cansancio, la pérdida de apetito, la pérdida de peso, los dedos en palillos de tambor o acropaquias, infecciones respiratorias de repetición o linfadenopatías cervicales o supraclaviculares^{14,15}.

El nivel de sospecha inicial de cáncer sería menor en los subtipos de CPNM ALK+ y EGFRins20 puesto que son pacientes más jóvenes y generalmente no fumadores a diferencia de otros pacientes con CP^{8,12,13,16}. Por consiguiente, independientemente del perfil del paciente y el hábito tabáquico, ante una sintomatología genérica persistente sin causa específica, no se debe descartar la sospecha de CP con resultados normales de una radiografía de tórax y debería confirmarse con pruebas complementarias¹⁷.

EXPERIENCIA DEL PACIENTE

En todos los casos la sospecha de CP se produjo en el servicio de **Urgencias** ante un **agravamiento de los síntomas** y la realización de pruebas adicionales, a pesar de haber acudido previamente, y en repetidas ocasiones, al centro de salud y a otros especialistas a nivel hospitalario.

Inicialmente, la **sintomatología inespecífica persistente se asoció con otras enfermedades** como lumbalgia, alergia y depresión, lo que condujo a un retraso en el diagnóstico de CP. Únicamente en un caso, la sospecha se produjo debido a la presencia de **acropaquias**, un síntoma que alertó a la propia paciente debido a sus antecedentes familiares.

! Pacientes y profesionales coinciden en la necesidad de fomentar la **CONCIENCIACIÓN Y VISIBILIDAD SOBRE LAS PECULIARIDADES DE AMBOS SUBGRUPOS DE PACIENTES**.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Actualmente existe una gran **variabilidad de circuitos para la petición del estudio de extensión y el circuito de derivación ante una sospecha de CP**. En algunos centros, ante criterios específicos, el paciente puede ser derivado directamente al servicio de Oncología Médica, Neumología o Medicina Interna desde Atención Primaria (AP), Urgencias u otros servicios hospitalarios mediante **circuitos de derivación rápidos**. Estos circuitos no están definidos en todas las CC.AA. y, en aquellas regiones en las cuales sí están establecidos, no siempre funcionan de manera óptima, entre otras razones por falta de los recursos necesarios para su implementación.

Para el estudio de extensión se realiza una Tomografía Computarizada (TC) y, preferiblemente, una **PET-TC**, además de otras **pruebas complementarias** según el criterio clínico. En caso de persistir la sospecha de CP, se procede a solicitar **exploraciones adicionales** para la **obtención de una muestra de tejido** con fines diagnósticos¹⁸.

En cualquier caso, los expertos destacan como reto la necesidad de **promover la continuidad asistencial entre niveles y de mejorar la atención de los pacientes, muy en especial la de aquellos con sospecha de enfermedad grave**.

INICIATIVAS

- > Trabajar en la **CONCIENCIACIÓN Y EDUCACIÓN**, dirigida a los clínicos y a la población general, sobre el riesgo de CP independientemente de la edad y el tabaquismo.
 - 💡 Píldoras formativas en centros de salud.
 - 💡 Reuniones de actualización en CP con la colaboración de las instituciones regionales.
- > Concienciar sobre la importancia de disponer y optimizar los recursos para un diagnóstico de calidad en tiempos óptimos, definiendo un **PROCESO DE DERIVACIÓN ÁGIL**.
 - 💡 Disponibilidad de horarios de consulta en Neumología para citación directa desde AP.
 - 💡 Designación de un profesional para centralizar y priorizar las peticiones de sospecha oncológica.
 - 💡 Vinculación del aviso generado en la HCE ante la sospecha de CP a la consulta de vía rápida.

DIAGNÓSTICO

SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y ESTADIFICACIÓN

La disponibilidad, el acceso y las listas de espera para las diferentes **técnicas diagnósticas de CP varían ampliamente entre centros**. Esta variabilidad junto con **la falta de recursos y la sobrecarga de los servicios implicados origina, entre otros, retrasos en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento**, agravado por los trámites burocráticos entre administraciones en caso de derivación. Por tanto, las **pruebas diagnósticas** se determinan **según la experiencia, los recursos y los procesos de cada centro para cada paciente**. Se recomienda establecer una mediana de **15 días desde la primera visita** en el hospital hasta el diagnóstico anatomopatológico de cáncer o ausencia de este¹⁹.

Una muestra de tejido adecuada en tamaño y calidad es imprescindible para optimizar el diagnóstico y la estrategia terapéutica del paciente con CPNM. Puesto que, mayormente, el **diagnóstico se realiza en biopsias pequeñas o en muestras de citología**^{8,20,21}. Anatomía Patológica deberá asegurar la **obtención del máximo rendimiento diagnóstico con el escaso material disponible** para preservar tejido suficiente para la realización de técnicas moleculares en caso necesario.

SOLICITUD DEL DIAGNOSTICO MOLECULAR

Existe una amplia **variabilidad entre centros en el proceso del diagnóstico molecular**. En la actualidad se considera imprescindible la determinación de **EGFR, BRAF, KRAS y MET, las traslocaciones de ALK, ROS1, NTRK y RET y la expresión de PD-L1** en CPNM⁸.

En el caso de **enfermedad avanzada**, el perfil molecular debe hacerse de forma rutinaria en todos los pacientes.

En **estadios más tempranos**, la decisión es a nivel hospitalario, pero la recomendación de los autores es **realizar el estudio siempre que sea posible de manera rutinaria en todos los pacientes, independientemente de su estadio**. Esto está permitiendo ampliar el estudio molecular a enfermedad más precoz, localmente avanzada o incluso en histología escamosa.

En el caso de ALK+, el perfil molecular debe realizarse de forma rutinaria en todos los pacientes con histología de **adenocarcinoma**, en **carcinomas** con evidencia histológica **no escamosa** y en tumores **escamosos** de pacientes con **menos de 50 años**, o con **poca o nula exposición tabáquica** (< 10 paquetes al año)⁸.

REBIOPSIA O BIOPSIA LÍQUIDA

Ante una muestra de **tejido insuficiente, inadecuada** o con **baja representación tumoral**, es necesario considerar la **rebiopsia** o la **biopsia líquida**. Esta última representa una oportunidad para asegurar el diagnóstico molecular de todos los pacientes, siendo una opción menos invasiva y potencialmente más representativa de la heterogeneidad de las lesiones metastásicas. Actualmente la **disponibilidad de los recursos para lograr la implementación de la biopsia líquida en la práctica clínica es ampliamente variable entre centros**, y suele utilizarse durante el seguimiento y menos frecuentemente durante el diagnóstico.

Mientras no sea posible **garantizar el acceso a la biopsia líquida al diagnóstico y durante el seguimiento** a todos los pacientes, se recomienda **priorizar aquellos casos dudosos, con material insuficiente o si existe sospecha clínica de mutaciones driver**, valorando la posibilidad de derivación a centros con la tecnología implementada.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La determinación de los biomarcadores **gen a gen** (SGT) es común en la práctica clínica, pero puede convertirse en un **método ineficiente y costoso** a medida que se descubren más dianas oncogénicas. La **secuenciación masiva** (NGS) con ADN o ARN identifica en un único análisis todas las alteraciones genéticas relevantes y emergentes, manteniendo sensibilidad y especificidad, **reduciendo la necesidad de material biológico y reduciendo el tiempo** de obtención de resultados^{8,21,22}.

La NGS ya está disponible en algunos centros de nuestra geografía; sin embargo, se ha observado una **amplia variabilidad en el acceso a esta tecnología entre centros**. Destacando así, como necesidad no cubierta muy relevante el **acceso a un estudio molecular de calidad a todos los pacientes por igual en todo el territorio nacional, en tiempos óptimos, preferiblemente mediante secuenciación masiva**.

Asimismo, en caso de obtener un **resultado negativo mediante SGT**, y ante **características clínicas sugestivas** de mutaciones driver, se debe valorar la posibilidad de utilizar **métodos basados en NGS** por su alta sensibilidad y especificidad. En este sentido, para **identificar fusiones** tratables se recomienda el uso de **paneles de ARN** debido a que son más sensibles que los que usan exclusivamente ADN^{8,23}. Los expertos también apuntan a la **necesidad de confirmar mediante técnicas ortogonales los resultados dudosos o negativos de la NGS, ante una sospecha clínica de mutaciones driver**.

DIAGNÓSTICO

ANÁLISIS Y GENERACIÓN DEL INFORME MOLECULAR

Los resultados del estudio molecular y la calidad de la muestra analizada se plasman en un **informe** para proceder al **establecimiento de la estrategia** terapéutica en el seno del **comité de tumores**.

En el caso de la **NGS**, es habitual que los resultados se evalúen por parte del **comité molecular**, responsable de **generar un informe con un contenido claro y preciso, sin ambigüedades, asegurando una comprensión inequívoca, de modo que los clínicos implicados puedan utilizar e interpretar adecuadamente las pruebas del diagnóstico molecular, así como sus resultados y los tratamientos asociados**.

Los expertos coinciden en que la **complejidad del diagnóstico molecular mediante NGS** convierte el proceso del diagnóstico molecular y la emisión del informe en un **verdadero reto**, y destacan la necesidad de **armonizar los informes y mejorar los sistemas de información a lo largo de todo el proceso** de forma que sea **trazable y ágil**, a través de la **integración de toda la información** en la Historia Clínica Electrónica (HCE).



El objetivo es **DISPONER DE LA NGS ESTABLECIDA COMO PRUEBA DE ELECCIÓN EN LA CARTERA DE SERVICIOS, TANTO EN EL DIAGNÓSTICO COMO EN EL SEGUIMIENTO**. Si la técnica no está disponible en el propio centro, se debe valorar la derivación a centros en los que se realice el estudio. Más aún para la determinación de la EGFRins20. Se estima que el método convencional de **REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) NO DETECTA MÁS DEL 40% DE LOS PACIENTES EGFRINS20**, si identificados mediante NGS²⁴.

ESTUDIO CEREBRAL

Tanto la enfermedad **ALK** como **EGFR-mut** presentan un **alto tropismo por el Sistema Nervioso Central (SNC)**^{25,26}.

Ambos subtipos de pacientes presentan una incidencia de metástasis cerebrales al diagnóstico de aproximadamente un 20%-30%. En el caso de la enfermedad ALK+, el desarrollo de MC a lo largo de la enfermedad puede alcanzar el 40%-70% de los casos²⁷.

En caso de que no se haya realizado con anterioridad, ante un diagnóstico ALK+ o EGFRins20, se solicitará un **estudio cerebral basal, priorizando la resonancia magnética frente a la TC cerebral**, ya que suelen ser lesiones de pequeño tamaño^{21,28}.

EXPERIENCIA DEL PACIENTE

Los pacientes refieren un **transcurso de alrededor de un año** desde el inicio de los síntomas **hasta la confirmación diagnóstica** de CP, siendo todos ellos diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad. Si bien, tienen la percepción que el proceso se agiliza una vez se sospecha de CP y son referidos al servicio de Neumología u Oncología.

En concreto, los participantes hacen referencia a los **tiempos de espera hasta los resultados del diagnóstico molecular**, ya que en muchas ocasiones se alarga y es un momento que genera mucha **incertidumbre** y **malestar**, tanto a los pacientes como a los familiares.

INICIATIVAS

- › Diseñar estrategias que promuevan **ACTUACIONES COORDIANDAS** orientadas a optimizar el uso de las técnicas diagnósticas y la toma de decisiones.
 - 💡 Proceso de solicitud refleja junto con Anatomía Patológica y bajo criterios específicos.
- › Definir protocolos basados en las **GUÍAS Y CONSENSOS DE REFERENCIA** para asegurar el **CORRECTO MANEJO DE LA MUESTRA** y la optimización del bloque celular.
 - 💡 Días calendarizados en los que anatomopatólogos y broncoscopistas trabajan juntos y pueden determinar la calidad de la muestra *in situ*.
- › Impulsar los **PROGRAMAS Y ACREDITACIONES DE CALIDAD** en los laboratorios responsables de la determinación de biomarcadores.
- › Impulsar la **CREACIÓN DE COMITÉS MOLECULARES**.
- › Fomentar la formación e impulsar proyectos en **COLABORACIÓN CON BIOLOGÍA MOLECULAR**, estableciendo nuevas herramientas y canales de comunicación que promuevan el intercambio de conocimiento.
- › Fomentar la adscripción a los **PROGRAMAS DE CONTROL DE CALIDAD** de los centros que emitan informes de NGS.

TRATAMIENTO

SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS

ESTABLECIMIENTO DE LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

En pacientes con estadios tempranos o localmente avanzados, la resección quirúrgica con intención curativa es el tratamiento de elección. Sin embargo, los expertos estiman que aproximadamente un **80% de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados**, en los que la opción terapéutica es la terapia sistémica.

Se recomienda **disponer del estudio molecular completo en todos los pacientes con histología no escamosa, antes del establecimiento de la estrategia terapéutica** a pesar de disponer de los resultados de PD-L1. En ocasiones, **la expresión elevada de PD-L1 no descarta la presencia de alteraciones moleculares**, por lo que en estos casos se debe priorizar la terapia dirigida frente a la inmunoterapia^{29,30}. A excepción de casos muy puntuales, en los que un retraso del inicio del tratamiento puede comprometer la salud del paciente.

La **estrategia terapéutica** depende de varios factores relacionados con las **características de la enfermedad**, del **tratamiento** y del **estado clínico** del paciente, además de **considerar sus necesidades y preferencias**.

ENSAYOS CLÍNICOS (EE.CC.)

La **inclusión del paciente en EE.CC. es parte de la estrategia terapéutica**, sea desde las fases iniciales o en cualquier momento durante la enfermedad. En el caso de ALK+ y EGFRins20, debido a su baja incidencia, **la investigación es más reducida y el conocimiento de los EE.CC. que hay en marcha es menor**.

El reto es poder garantizar el **acceso a los EE.CC. en todo el territorio nacional de una manera ágil y rápida, sin alterar la calidad de vida de los pacientes**.



Los criterios de **INCLUSIÓN EN EE.CC. SON ESPECIALMENTE RELEVANTES EN LOS PACIENTES CON EGFRINS20**, para los que las opciones de tratamiento son muy reducidas y, actualmente, el acceso a los tratamientos dirigidos está a la espera de obtención de precio y reembolso, o bien se limita a los EE.CC. en los centros de referencia.

CUIDADOS PALIATIVOS

En paralelo con la atención oncológica habitual, **se debe valorar un tratamiento de soporte individualizado para el control y manejo de los síntomas asociados a la enfermedad y/o tratamiento**, y que estos sean un acompañamiento a lo largo de la enfermedad teniendo en cuenta la opinión del paciente, sus preferencias y su estado psicosocial. La evidencia demuestra que estas intervenciones **mejoran la calidad de vida, la situación emocional e incluso el pronóstico de la enfermedad**.

Sin embargo, **la disponibilidad de estos cuidados en cualquier fase de la enfermedad es muy variable en todo el territorio nacional** y son muy raros los programas para su incorporación en una fase precoz o desde el diagnóstico.

TERAPIA DIRIGIDA

En el caso de ALK+ y EGFRins20, algunos de los factores que adquieren especial relevancia son la **eficacia, la actividad de los fármacos a nivel SNC y el manejo de toxicidades asociadas a los tratamientos**.

En pacientes ALK+, adquiere especial interés la **comorbilidad hepática** en el caso de alectinib³¹, la comorbilidad **pulmonar** en el caso de brigatinib³², así como las **comorbilidades a nivel del SNC** en el caso de lorlatinib^{33,34}.

En el caso de EGFRins20, en un futuro y a la vista de las nuevas opciones de tratamiento, tendrá relevancia la presencia o no de **enfermedad cerebral, la toxicidad gastro-intestinal y cutánea, y las reacciones infusionales, entre otras**³²⁻³⁶.

En cualquier caso, resulta fundamental **fomentar el conocimiento y el manejo de los síntomas derivados del tratamiento y considerar las preferencias del paciente**.



A lo largo del proyecto se ha destacado la necesidad de velar por un **ACCESO RÁPIDO Y EQUITATIVO A LOS NUEVOS TRATAMIENTOS TRAS LA APROBACIÓN POR LAS AGENCIAS REGULATORIAS**.

TRATAMIENTO

SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS

TERAPIA DIRIGIDA

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CPNM ALK+^{35,36}

PRIMERA LÍNEA

Actualmente **crizotinib, ceritinib, brigatinib, alectinib o lorlatinib** están disponibles en España para el tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM avanzado / metastásico ALK+.

Tanto **alectinib, brigatinib** como **lorlatinib** han demostrado una mayor eficacia sistémica e intracraneal frente a crizotinib en estudios de Fase III. Por ello, están actualmente recomendados por las guías de la NCCN y las de ESMO como tratamiento preferente en primera línea^{35,36}.

SEGUNDA LÍNEA

Aunque crizotinib ya no es un estándar de tratamiento en primera línea, a la progresión están indicados cualquiera de los inhibidores de ALK [ALKi] antes mencionados. Si el paciente ha recibido un ALKi de segunda generación (**ceritinib, alectinib, brigatinib**), a su progresión podría recibir un inhibidor de tercera generación (**lorlatinib**)^{35,36}.

En general los expertos abogan por **rebiopsiar a la progresión** para adecuar así el tratamiento.

TERCERA LÍNEA

A la progresión de inhibidores de tercera generación, no existen tratamientos aprobados, por lo que el paciente podría recibir **quimioterapia**.

TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CPNM EGFRins20

PRIMERA LÍNEA

La **quimioterapia basada en platino** actualmente sigue siendo la primera opción de tratamiento³⁷.

SEGUNDA LÍNEA

Aunque actualmente **no existe ninguna terapia dirigida aprobada en España**, existen varias moléculas en proceso de desarrollo y aprobación que previsiblemente van a cambiar el manejo de la enfermedad en estos pacientes.

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) **ha aprobado nuevas alternativas terapéuticas** debido a la necesidad clínica tan relevante en este subgrupo de pacientes^{33,35,38-39}.

COMUNICACIÓN CON EL PACIENTE SOBRE EL DIAGNÓSTICO Y DEL ABORDAJE TERAPÉUTICO



La **COMUNICACIÓN MÉDICO-PACIENTE** es clave, destacando la necesidad de la toma de decisiones conjunta y una presentación clara de las alternativas terapéuticas

Es importante tener en cuenta qué información ha recibido el paciente previamente, ya que **su recorrido hasta el diagnóstico puede ser muy variable, y adaptar el mensaje** para comunicar el diagnóstico y tratamiento a la situación y demanda del paciente.

Es imprescindible que la información que reciba el paciente por parte de los distintos profesionales sanitarios sea coherente y coordinada, evitando discrepancias y situaciones de confusión, garantizando el **acceso de los pacientes a los profesionales sanitarios para consultar y resolver dudas sobre el tratamiento y la enfermedad**.

EXPERIENCIA DEL PACIENTE

El momento de la comunicación sobre la confirmación diagnóstica y el inicio del tratamiento genera un **fuerte impacto emocional** en los pacientes, agravado por el historial de pruebas a las cuales han estado sometidos, la variabilidad de la información recibida y la espera hasta obtener los resultados.



En el caso de ALK+, se resalta la **confusión durante la comunicación del diagnóstico**, enfatizando la importancia de **equilibrar las expectativas** sobre la cronicidad de la enfermedad y los aspectos negativos del diagnóstico de CP.

Pacientes y familiares coinciden en la mejora significativa de la calidad de vida con la **terapia oral frente a la quimioterapia**; si bien, los efectos secundarios siguen generando una preocupación. Asimismo, la **participación en los EE.CC. se valora positivamente**. Sin embargo, el acceso a los fármacos tras el ensayo es una preocupación añadida en este contexto. Se aboga por una **mejor comunicación con empatía**, proporcionando **información detallada** y comprensible para reducir así la incertidumbre y malestar del paciente y sus familiares.

TRATAMIENTO

INICIATIVAS

- › Fomentar la **FORMACIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS PROFESIONALES** sanitarios desde una perspectiva multidisciplinar, mediante sesiones de trabajo locales que incluyan, al menos, la necesidad del diagnóstico molecular en CP, el papel de la NGS, la actualización de los avances terapéuticos, el pronóstico de los pacientes y el manejo de las toxicidades, evitando la pérdida de oportunidades terapéuticas.

 - 💡 Identificar los centros con experiencia en el tratamiento de ambos subgrupos de pacientes para poder consultar o compartir experiencias.
 - 💡 Integrar en la HCE la decisión final y la estrategia terapéutica establecida por el comité de tumores.
- › Garantizar la equidad en el **ACCESO A LA BIOPSIA LÍQUIDA Y A LA NGS**, tanto en el diagnóstico como a la progresión de la enfermedad en aquellos casos que se considere necesario.
- › Potenciar el rol y la participación de **FARMACIA HOSPITALARIA Y ENFERMERÍA** especializada a lo largo del recorrido asistencial.

 - 💡 Derivar al paciente directamente desde Oncología a Farmacia Hospitalaria.
 - 💡 Desarrollar o actualizar recursos informativos dirigidos a los pacientes y orientados principalmente al manejo de las toxicidades.
- › Fomentar la formación de los clínicos en **HABILIDADES DE COMUNICACIÓN** y escucha activa para la mejora de la información en el diagnóstico y la **GESTIÓN DE LAS EXPECTATIVAS** de estos pacientes teniendo en cuenta sus peculiaridades:

 - 💡 En el caso del ALK+, sobre la mejora de la calidad de vida resultado del abordaje integral de la enfermedad y del control de síntomas de los pacientes con una supervivencia global más prolongada.
 - 💡 En el caso del exón 20 en el EGFR, sobre las diferencias en los resultados esperables frente los pacientes EGFR con mutaciones en el exón 19 y/o 21.
- › Desarrollar una **ESTRATEGIA NACIONAL**, en colaboración con las SS.CC. y los grupos cooperativos, dirigida a **ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA** que permita impulsar la investigación, el acceso a EE.CC, así como agilizar el acceso a los nuevos tratamientos tras la aprobación de las Agencias Regulatorias.
- › Impulsar la **INVESTIGACIÓN CLÍNICA**, que incorpore la visión del paciente, para la identificación de la secuencia óptima de tratamientos en el caso de ALK+ y nuevas terapias eficaces en el caso de inserción del exón 20 en el EGFR.
- › Trabajar en programas de incorporación de **CUIDADOS PALIATIVOS DE FORMA PRECOZ**, valorando el desarrollo de criterios de priorización.
- › Promover el desarrollo y/o difusión de herramientas que permitan el **CONOCIMIENTO DE LOS EE.CC. EXISTENTES**.

SEGUIMIENTO

SITUACIÓN ACTUAL Y RETOS

SEGUIMIENTO

El seguimiento de estos pacientes en tratamiento oncológico activo es muy **similar entre ambos subgrupos**, pero dado el peor pronóstico de los pacientes con EGFRins20 es importante realizar un seguimiento aún más estrecho y atender cualquier síntoma de alarma que pueda hacer sospechar de una recaída.

No hay establecido un consenso sobre el tiempo óptimo de seguimiento periódico, pero los expertos consideran adecuado un control clínico a los **7-10 días del inicio del tratamiento oral en enfermedad ALK+** y, si todo es correcto, establecer la **primera evaluación** de la respuesta entre **6-8 semanas y posteriormente cada 8-12 semanas** según evolución clínica y radiológica. En el caso de los pacientes con **EGFRins20**, se considera un tiempo adecuado de seguimiento radiológico cada **dos-tres ciclos de tratamiento**.

A lo largo de todo el proceso será necesario garantizar una **comunicación fluida y el acceso fácil por parte de oncología médica al equipo que participa en el abordaje multidisciplinar de los pacientes**. Otro de los retos destacados durante el seguimiento es el **acceso a pacientes ALK+ con una supervivencia global más prolongada a las unidades de cuidados intensivos**.

En relación con el **seguimiento del estudio cerebral**, se **priorizará** el uso de la **misma técnica que en el momento del diagnóstico**, pero la elección dependerá del criterio del oncólogo médico y de la disponibilidad de las técnicas de imagen del centro. **No hay consenso sobre si solicitar o no estudio cerebral en todas las visitas de seguimiento ni en qué casos sí solicitarlo**. En cualquier caso, los expertos recomiendan **solicitarla** siempre que haya una **mínima sospecha por sintomatología compatible** con metástasis cerebral.

OLIGOPROGRESIÓN O PROGRESIÓN SISTÉMICA

En el caso de **oligoprogresión**, siempre que se obtenga el beneficio clínico esperado, se debe **valorar y priorizar**, si es posible, el **tratamiento local** de las metástasis localizadas, mediante radioterapia o cirugía, **manteniendo el mismo tratamiento sistémico**. Esta estrategia terapéutica se ha asociado con una mejora de la supervivencia libre de progresión y una ligera tendencia en la mejora de la supervivencia global^{21,40}.

Los expertos coinciden en la necesidad de trabajar de manera coordinada y **optimizar el manejo de las toxicidades asociadas al tratamiento para evitar interrupciones o ajustes innecesarios que puedan impactar en su eficacia**.

Aunque actualmente no implique cambios relevantes en la estrategia terapéutica, es igualmente importante el **acceso a la biopsia líquida en el momento de la progresión** de la enfermedad en ambos subgrupos de pacientes.

Se debe tener en cuenta que la prevalencia de estas mutaciones es baja y el **beneficio** puede ser muy relevante para la **monitorización de la evolución** de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, **pudiendo seleccionar la mejor terapia en cada momento e identificar mecanismos de resistencia al tratamiento**, incluso antes de constatar la progresión con las técnicas de imagen⁴¹⁻⁴³.

SERVICIOS TRANSVERSALES

! Desde el momento del diagnóstico, los pacientes y sus familias deben contar con una **ATENCIÓN INTEGRAL**, a través del **ACCESO A PROFESIONALES Y SERVICIOS DE APOYO TRANSVERSALES** para preservar la calidad de vida tanto por los efectos adversos de los fármacos como de la misma enfermedad.

El **acceso a estos recursos transversales es muy variable** a lo largo de todo el territorio nacional, y no siempre se dispone de los recursos para un abordaje integral. Los expertos coinciden en que es un aspecto fundamental, más aun teniendo en cuenta las **nuevas necesidades** que han originado los **avances terapéuticos**, sobre todo pensando en los pacientes ALK+ con una supervivencia más larga.

Pacientes y clínicos destacan como aspecto fundamental la necesidad de **la atención a la esfera psicosocial** y es importante que no solo esté dirigida a los pacientes, sino que debe ampliarse a sus familiares en todos los casos en que sea necesario.

SEGUIMIENTO

EXPERIENCIA DEL PACIENTE

Los sentimientos más predominantes durante el seguimiento son el **miedo a la progresión** y la **incertidumbre** sobre el futuro.

Se considera fundamental la **confianza e interacción proactiva con oncología y el equipo médico**, destacando, entre otros, el rol de Enfermería y Farmacia Hospitalaria. Así como, **cambios repentinos en la comunicación o acceso** al médico de referencia generan un **fuerte impacto emocional** con sentimientos de incertidumbre.

En relación con los servicios transversales, destaca la **necesidad de apoyo psicológico** desde el diagnóstico, remarcando la **falta de acceso** a estos servicios y la **escasa información** al respecto. Se valora positivamente el apoyo ofrecido por las **asociaciones de pacientes**, facilitando la interacción entre iguales para compartir inquietudes.

La **sexualidad y fertilidad** son ámbitos que se ven afectados, especialmente en **pacientes jóvenes y sus parejas**, pero la **información** sobre estos temas es **limitada**. Es un ámbito que genera muchas **dudas** junto con la posible **herencia de la enfermedad**, que preocupa especialmente. Destaca también el **acceso limitado a recursos de nutrición**; aunque se proporcionan pautas, el acceso a los servicios es, en muchas ocasiones, insuficiente.

Los pacientes, en línea con los clínicos, resaltan la **importancia del trabajador social**, destacando la posible reinserción laboral en pacientes ALK+.



Tanto pacientes como clínicos destacan la necesidad **POTENCIAR LA INVESTIGACIÓN EN NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS** para mejorar la supervivencia y calidad de vida, especialmente en el subgrupo de EGFRins20, y la importancia de **INCORPORAR LA PERSPECTIVA DEL PACIENTE** en las líneas de investigación, abordando inquietudes como el **CARÁCTER HEREDITARIO DE LA ENFERMEDAD**.

INICIATIVAS

- › Promover la **COORDINACIÓN** y establecer **CANALES DE COMUNICACIÓN** con Cardiología, Neurología, la Unidad de Lípidos, Dermatología y otras especialidades, dado el perfil de seguridad de las nuevas alternativas terapéuticas.
- › Definir la **ESTRATEGIA Y TIEMPO ÓPTIMO DE SEGUIMIENTO**, incluyendo el manejo de la enfermedad cerebral.
- › Fomentar el conocimiento de las características de los pacientes con **CPNM ALK+ EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS** y establecer criterios o perfiles de pacientes subsidiarios de acceso a las mismas.
 - 💡 Realizar sesiones prácticas conjuntas sobre casos potenciales candidatos de UCI.
 - 💡 Reflejar en la HCE el pronóstico del paciente.
- › Fomentar la concienciación sobre la importancia de un abordaje integral promoviendo la **COORDINACIÓN CON ATENCIÓN PRIMARIA** y el acceso a recursos sanitarios necesarios en cuanto a la **SEXUALIDAD Y FERTILIDAD, NUTRICIÓN, PSICOONCOLOGÍA Y TRABAJO SOCIAL** teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente y las características de la enfermedad.
- › Definir procesos y desarrollar herramientas que permitan una **VALORACIÓN INICIAL COMPLETA**, incluyendo el ámbito nutricional, psicológico y social desde el momento del diagnóstico.
- › Facilitar y fomentar el **PAPEL DE LAS ASOCIACIONES DE PACIENTES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS** como referentes en la búsqueda de información veraz y fiable y otros recursos de apoyo e iniciativas para los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

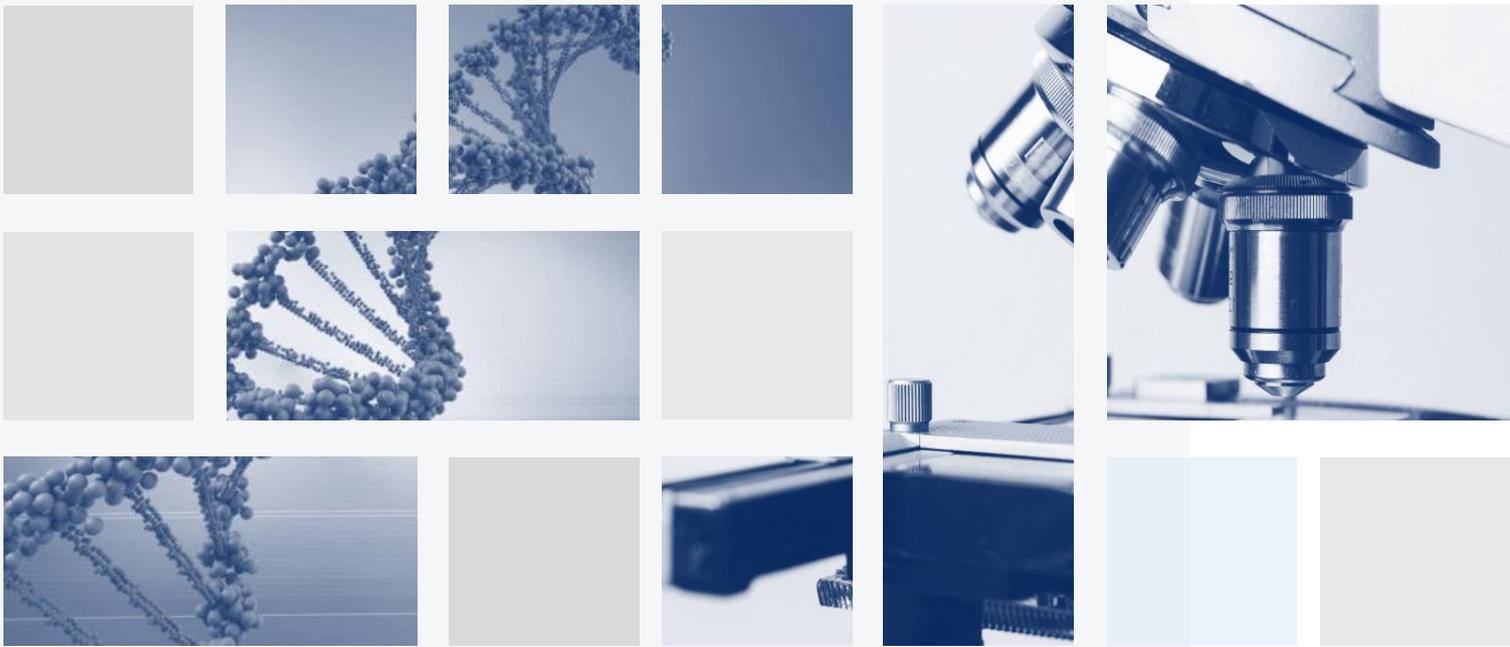
1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del Cáncer en España 2022 [Internet]. 2022 [citado Abril 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España [Internet]. 2022 [citado Abril 2022]. Disponible en: <https://redcan.org/storage/documents/873877e1-af1b-43fe-8d97-0ee1434fe261.pdf>
3. American Cancer Society (ACS). Cancer Facts&Figures 2022 [Internet]. 2021 [citado 2022 Abril 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>
4. Méndez Roman R, Guzmán Valerio LA, Severino Cruz GM. Adenocarcinoma de pulmón pobremente indiferenciado. A propósito de un caso. *Ciencia y Salud*. 2019;3(1):79–88.
5. Lecia V, Sequist JWN. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. *UpToDate*. 2022.
6. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019;28(10):1563–79.
7. Lin HM, Yin Y, Crossland V, Wu Y, Ou SHI. EGFR Testing Patterns and Detection of EGFR Exon 20 Insertions in the United States. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3(3):100285.
8. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares L, Salas C, de Castro J, Conde E, et al. Nueva actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón no célula pequeña: Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología*. 2023;56(2):97–112.
9. EPAR Amivantamab [Internet]. [citado Abril 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu>
10. FDA grants accelerated approval to mobocertinib for metastatic non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations [Internet]. 2021 [citado Abril 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-mobocertinib-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-egfr-exon-20>
11. CPCNP: FDA aprueba mobocertinib como terapia oral para pacientes con mutación por inserción en el exón 20 del EGFR [Internet]. [citado Abril 2022]. Disponible en: <https://sciencelink.com/single-noticia.php?id=6407>
12. Benjamin Solomon CML. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene positive non-small cell lung cancer. *UpToDate*. 2022.
13. Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: Current status and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;157:103194.
14. Servei Català de la Salut. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic [Internet]. 2021 [citado Abril 2022]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5792/pautes_harmonitzacio_tractament_cancer_pulmo_no_mi_croc%3%adtic_metastatic_2021_pdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. Xunta de Galicia. Proceso Asistencial Integrado para o cancro de pulmón [Internet]. 2012 [citado Abril 2022]. Disponible en: https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/630/Proceso_asistencial_integrado_de_cancro_de_pulmón.pdf
16. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*. 2016;102:122–34.
17. Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250–6.
18. Volpi S, Ali JM, Tasker A, Peryt A, Aresu G, Coonar AS. The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2018;6(5):95–95.
19. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [Internet]. 2021 [citado Abril 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf
20. SEAP. Recomendaciones del Club de Patología Pulmonar de la SEAP. Libro Blanco de la anatomía patológica en España. 2015;435–56.
21. 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. *Annals of Oncology*. 2018;29:iv192–237.
22. Shim HS, Choi YL, Kim L, Chang S, Kim WS, Roh MS, et al. Molecular Testing of Lung Cancers. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(3):242–54.
23. Uhrig S, Ellermann J, Walther T, Burkhardt P, Fröhlich M, Hutter B, et al. Accurate and efficient detection of gene fusions from RNA sequencing data. *Genome Res*. 2021;31(3):448–60.
24. Sai-Hong Ignatius Ou, Jin-Liern Hong, Petros Christopoulos, Huamao M. Lin, Sylvie Vincent, Eric N. Churchill, et al. Distribution and Detectability of EGFR Exon 20 Insertion Variants in NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(6):744–754.

BIBLIOGRAFÍA

- 25.** Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with EGFR -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*. 2015;88(1):108–11.
- 26.** Guérin A, Sasane M, Zhang J, Culver KW, Dea K, Nitulescu R, et al. Brain metastases in patients with ALK+ non-small cell lung cancer: clinical symptoms, treatment patterns and economic burden. *J Med Econ*. 2015;18(4):312–22.
- 27.** Toyokawa G, Seto T, Takenoyama M, Ichinose Y. Insights into brain metastasis in patients with ALK+ lung cancer: is the brain truly a sanctuary?. *Cancer Metastasis Rev*. 2015 Dec;34(4):797–805.
- 28.** Martínez-García M, Servitja Tormo S, Vilariño Quintela N, Arance Fernández A, Berrocal Jaime A, Cantos Sánchez de Ibarra B, et al. SEOM-GEINO clinical guideline of systemic therapy and management of brain central nervous system metastases [2021]. *Clinical and Translational Oncology*. 2022;24(4):703–11.
- 29.** Chu CH, Huang YH, Lee PH, Hsu KH, Chen KC, Su KY, et al. Various impacts of driver mutations on the PD-L1 expression of NSCLC. *PLoS One*. 2022;17(8):e0273207.
- 30.** Shi Y, Lei Y, Liu L, Zhang S, Wang W, Zhao J, et al. Integration of comprehensive genomic profiling, tumor mutational burden, and PD-L1 expression to identify novel biomarkers of immunotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Med*. 2021;10(7):2216–31.
- 31.** Agencia Europea de Medicamentos. Alecensa [Alectinib] - Ficha técnica o resumen de las características del producto. [citado Enero 2024]; Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170216136901/anx_136901_es.pdf
- 32.** Agencia Europea de Medicamentos. Alunbrig (Brigatinib) - Ficha técnica o resumen de las características del producto. [citado Enero 2024]; Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191119146592/anx_146592_es.pdf
- 33.** Agencia Europea de Medicamentos. Lorviqua [Lorlatinib] - Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [citado Enero 2024]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190506144341/anx_144341_es.pdf
- 34.** Dagogo-Jack I., Abbattista A., Murphy J.F., Krulwicz S., Do A., Peterson J., Lin J.J., Gainor J.F., Messina R., Krueger E.A., et al. Factors Associated with Developing Neurocognitive Adverse Events in Patients Receiving Lorlatinib After Progression on Other Targeted Therapies. *J. Thorac. Oncol*. 2023;18:67–789.
- 35.** National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). [2023]. Versión 1.2024, 12/21/23.
- 36.** L. E. Hendriks, K. M. Kerr, J. Menis, T. S. Mok, U. Nestle, A. Passaro, S. Peters, et al. [2023]. ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2023;34(4):358–376.
- 37.** Zhang T, Wan B, Zhao Y, Li C, Liu H, Lv T, et al. Treatment of uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: new evidence and treatment. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(3):302–16.
- 38.** NCCN. Non-small Cell Lung Cancer NCCN Guidelines. 2022;3.2022.
- 39.** Agencia Europea de Medicamentos. Rybrent (Amivantamab) - Ficha técnica o resumen de las características del producto.
- 40.** Pacheco JM, Camidge DR. Is long-term survival possible for patients with stage IV ALK+ non-small cell lung cancer? *Expert Rev Respir Med*. 2019 May 4;13(5):399–401.
- 41.** Provencio M, Pérez-Callejo D, Torrente M, Martin P, Calvo V, Gutiérrez L, et al. Concordance between circulating tumor cells and clinical status during follow-up in anaplastic lymphoma kinase (ALK) non-small-cell lung cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(35):59408–16.
- 42.** Sánchez-Herrero E, Serna-Blasco R, Ivanchuk V, García-Campelo R, Dómine Gómez M, Sánchez JM, et al. NGS-based liquid biopsy profiling identifies mechanisms of resistance to ALK inhibitors: a step toward personalized NSCLC treatment. *Mol Oncol*. 2021;15(9):2363–76.
- 43.** Mezquita L, Swalduz A, Jovelet C, Ortiz-Cuaran S, Howarth K, Planchard D, et al. Clinical Relevance of an Amplicon-Based Liquid Biopsy for Detecting ALK and ROS1 Fusion and Resistance Mutations in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2020;(4):272–82.

PROYECTO 360

NECESIDADES E INICIATIVAS PARA LA MEJORA DEL ABORDAJE DEL
CPNM ALK+ Y CON INSERCIÓN DEL EXÓN 20 EN EL EGFR



PROYECTO 360

NECESIDADES E INICIATIVAS PARA
LA MEJORA DEL ABORDAJE DEL
CÁNCER DE PULMÓN NO
MICROCÍTICO CON TRASLOCACIÓN
DE ALK E INSERCIÓN DEL EXÓN
20 EN EL EGFR

Una iniciativa de



© 2024 Takeda Pharmaceutical
Company Limited. All rights reserved.

Con la colaboración de

