

# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) con Preferencias Institucionales (Versión Extensa)

### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; o su uso en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a AUNA como institución con su logotipo adecuadamente.

**Referenciar como:** AUNA. Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) con Preferencias Institucionales. Lima, Perú: AUNA; 2020

Código	Revisión	Fecha de Aprobación
GA.DC.G.06	00	04.02.2019
GA.DC.G.06	01	11.08.2020

## **GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA**

### **EXPERTOS TEMÁTICOS**

Dr. Carlos Vallejos S., Médico Oncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Luis Mas L., Médico Oncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dra. Natalia Valdivieso L., Médico Oncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dra. Mivael Olivera H., Médico Oncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Luis Schwarz Y., Médico Oncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dra. Rossana Ruiz M., Médico Oncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Edgar Amorín C., Cirujano Oncólogo de Tórax y Cardiovascular, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Víctor Rojas G., Cirujano Oncólogo de Tórax y Cardiovascular, AUNA, Lima, Perú.  
Dra. María Eugenia Guillen Z., Cirujano de Oncólogo Tórax y Cardiovascular, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Gustavo Sarria B., Radioncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Bernardo Vizcarra LDG, Radioncólogo, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. David Martínez P., Radioncólogo, AUNA, Lima, Perú  
Dr. Max Rau V., Radioncólogo, AUNA, Lima, Perú  
Dr. Jorge L. Guerrero G., Radiólogo, AUNA, Lima, Perú  
Dra. Katherine Gutarra Ch., Neumólogo, AUNA, Lima, Perú  
Dr. Federico Valdez, Biólogo genetista, AUNA, Lima, Perú  
Dra. Pamela Mora A., Médico Genetista, AUNA, Lima, Perú

### **EXPERTOS METODÓLOGOS**

Dra. Karina Aliaga Ll., Oncólogo Médico, Jefe de la Unidad de Guías de Práctica Clínica - Consultor metodológico, AUNA, Lima, Perú.  
Dr. Fradis Gil-Olivares, Médico Metodólogo, AUNA, Lima, Perú

### **REVISORES EXTERNOS**

Dr. Luis E. Raez, Oncólogo Médico, Jefe del Departamento de Hematología-Oncología y Director de Investigación Oncológica, Memorial Healthcare System, Florida, Estados Unidos  
Dr. Francisco A. Tarrazzi, Cirujano de Tórax y Cardiovascular, Memorial Healthcare System, Florida, Estados Unidos

### **FINANCIAMIENTO**

La presente Guía de Práctica Clínica ha sido financiada por AUNA. Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en los contenidos de la presente guía.

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CBA	Carcinoma bronquioloalveolar
Cis	Carcinoma in situ
CP	Cáncer de pulmón
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DEQ	Dosis equivalente
DE	Desviación estándar
DLCO	Prueba de difusión de monóxido de carbono
EAB	Embolización arterial bronquial
EBRT	Radioterapia de haz externo
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FEV <sub>1</sub>	Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo
FP	Fibrosis pulmonar
ICP	Irradiación craneal profiláctica
LTVA	Lobectomía por toracoscopia video asistida
NGS, siglas en inglés	Next Generation Sequencing
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
QLQ	Cuestionario de calidad de vida
QT	Quimioterapia

QT/RT	Quimiorradioterapia
RET	Radioterapia estereotáxica
RT	Radioterapia
RTFU	Radioterapia de fracción única
RTMF	Radioterapia multifracción
RTOG , siglas en inglés	Grupo de Oncólogos de Radioterapia
SC	Subcutáneo
SEER, siglas en inglés	Vigilancia, Epidemiología y resultados finales
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLMD	Sobrevida libre de metástasis a distancia
SLP	Sobrevida libre de progresión
SLR	Sobrevida libre de recurrencia
SLRL	Sobrevida libre de recurrencia locorregional
SNC	Sistema nervioso central
SP	Síndrome de Pancoast
SRS	Radiocirugía estereotáxica
SVCS	Síndrome de vena cava superior
TKI	Inhibidores de Tirocin Kinasa
TPS	Puntuación de la proporción del tumor
TRO	Tasa de respuesta objetiva
VATS, siglas en inglés	Toracoscopia video asistida
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
LTVA	Lobectomía por toracoscopia video asistida

## ÍNDICE

I.	TABLA DE RECOMENDACIONES	1
1.1	RECOMENDACIONES Y NIVEL DE EVIDENCIA	1
II.	INTRODUCCIÓN	11
III.	FINALIDAD	12
IV.	OBJETIVOS	12
V.	POBLACIÓN DIANA	12
VI.	USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	12
VII.	PROCESO A ESTANDARIZAR	13
7.1.	NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10	13
VIII.	METODOLOGÍA	13
8.1	CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GPC	13
8.2	DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	13
8.3	ETAPAS DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE LA GPC	13
8.3.1.	IDENTIFICACIÓN DE GPC SIMILARES AL TÓPICO DE INTERÉS	13
IX.	DESARROLLO DE RECOMENDACIONES	18
9.1	TRATAMIENTO	18
X.	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	68
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	68
XII.	ANEXOS	100

## I. TABLA DE RECOMENDACIONES

### 1.1 RECOMENDACIONES Y NIVEL DE EVIDENCIA

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación
<b>CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS TEMPRANO</b>		
<b>i. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL</b>		
1.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sin contraindicación quirúrgica, <b>se recomienda</b> resección anatómica más disección ganglionar mediastinal o muestreo sistemático de ganglios mediastínicos. <b>(Grado C, CCA)(Grado 1B, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sin contraindicación quirúrgica, <b>se recomienda</b> toracoscopia para resección de lesiones pulmonares anatómicas. <b>(Grado B, CCA)(Grado B, NCEC) (Grado B, SIGN)(Grado 2C, CHEST)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sometidos a resección anatómica más muestreo sistemático de ganglios mediastínicos y que presentan N0, <b>no se recomienda</b> disección ganglionar mediastinal. <b>(Grado 2A, CHEST)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
4.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I-II operados con márgenes positivos (R1, R2), <b>se sugiere</b> re-resección como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
5.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC II sometidos a resección quirúrgica, <b>se recomienda</b> disección ganglionar mediastinal. <b>(Grado B, CCA)(Grado B, NCEC)(Grado 2B, CHEST)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
6.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I y EC IIA con alto riesgo quirúrgico, <b>se recomienda</b> radioterapia ablativa estereotáxica definitiva. <b>(Grado D,CCA)(Moderado, ASCO)(Grado A, NCEC)(Recomendación, CCO)(Moderado, ASTRO)(Grado B, SIGN) (Grado 2C, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>		
7.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b>	<b>Fuerte a favor</b>

	observación como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA)(Categoría 2A, NCCN)</b>	
8.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB operados con márgenes negativos (R0) y tumor > 4 cm, <b>se sugiere</b> quimioterapia basada en Cisplatino como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA)</b>	<b>Débil a favor</b>
9.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC II operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b> quimioterapia basada en Cisplatino a menos que alguna condición médica lo contraindique. <b>(Grado A, CCA)(Intermedio, ASCO)(Grado 1A, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
10.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB y IIA operados con márgenes positivos (R1, R2) re-resecados, <b>se recomienda</b> quimioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
11.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I operados con márgenes positivos (R1, R2), <b>se sugiere</b> radioterapia como una opción de manejo. <b>(Grado 2C, CHEST)(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
12.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIA operados con márgenes positivos (R1, R2), <b>se recomienda</b> radioterapia y quimioterapia secuencial como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
13.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB sometidos a radioterapia ablativa estereotáxica definitiva, <b>se sugiere</b> quimioterapia como una opción de manejo. <b>(Buena práctica clínica, CCA) (Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO (EC IIB y III)</b>		
<b>i. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE</b>		
14.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, <b>se sugiere</b> terapia neoadyuvante con quimioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
15.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, <b>se sugiere</b> terapia neo adyuvante con quimioterapia basada en Cisplatino y radioterapia concurrente como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA)(Alta, ASCO)(Grado A, NCEC) (Recomendación, CCO)(Grado 1A, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

16.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de sulcus superior EC III potencialmente resecables, <b>se recomienda</b> terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en Cisplatino y radioterapia concurrente como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL</b>		
17.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III resecable, <b>se recomienda</b> resección tumoral más disección ganglionar mediastinal. <b>(Grado B, CCA)(Grado 1B, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
18.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III con tumor resecable posterior a terapia neoadyuvante, <b>se recomienda</b> resección tumoral más disección ganglionar mediastinal. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
19.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III irresecable, <b>se recomienda</b> tratamiento definitivo con quimioterapia basada en Cisplatino y radioterapia concurrente. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO)(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
20.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III (N2, N3) sintomático, estado funcional 3-4, con comorbilidades o no candidatos a tratamiento con intención curativa, <b>se recomienda</b> radioterapia paliativa. <b>(Grado 1C, CHEST)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>iii. TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>		
21.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III operados (R0), <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino. <b>(Grado A, CCA) (Intermedio, ASCO) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
22.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIIA (N2 encontrado en forma incidental) operados (R0), <b>se recomienda</b> quimioterapia y radioterapia secuencial adyuvante. <b>(Grado 2C, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
23.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC IIIA (T4, N0-1) expuestos a tratamiento neoadyuvante y operados (R0), <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
24.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III A, EC IIIB con márgenes positivos (R1, R2), <b>se recomienda</b> quimiorradioterapia concurrente o secuencial como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

25.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III (N2, N3) con respuesta completa después de tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia concurrente, <b>no se recomienda</b> irradiación craneal profiláctica. <b>(Grado 2C, CHEST)</b>	<b>Fuerte en contra</b>
<b>CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO</b>		
<b>i. TRATAMIENTO DE 1º LÍNEA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS</b>		
<b>a. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes.</b>		
26.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes e independiente de la expresión de PD-L1, <b>se recomienda</b> Pembrolizumab/Pemetrexed/Cisplatino o Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
27.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y con alta expresión de PD-L1 (TPS ≥ 50%), <b>se recomienda</b> Pembrolizumab como una opción de manejo. <b>(Alta, ASCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
28.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo escamoso metastásico sin mutaciones sensibilizantes e independiente de la expresión de PD-L1, <b>se recomienda</b> Pembrolizumab/Carboplatino/Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
29.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se recomienda</b> Bevacizumab/Pemetrexed/Cisplatino o Carboplatino como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
30.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se recomienda</b> Bevacizumab/Carboplatino/Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado B, NCEC) (Recomendación, CCO)(Grado 1A, CHEST) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
31.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

32.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
33.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG $\geq 2$ , <b>se recomienda</b> Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
34.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Carboplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
35.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Carboplatino/Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
36.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Carboplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
37.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
38.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Cisplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
39.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Cisplatino/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

40.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Gemcitabina/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
41.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con contraindicación a sales de platino y no aptos para inmunoterapia, <b>se sugiere</b> Gemcitabina/Vinorelbina como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
42.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG $\geq 2$ , <b>se sugiere</b> Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
43.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG $\geq 2$ , <b>se sugiere</b> Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>b. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes</b>		
44.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva por mutación en exón 19 ó 21, <b>se recomienda</b> Erlotinib como una opción de manejo. <b>(Grado A, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
45.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva por mutaciones poco frecuente, <b>se recomienda</b> Afatinib como una opción de manejo. <b>(Grado A, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
46.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva, <b>se recomienda</b> Osimertinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
47.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ALK positivo, <b>se recomienda</b> Crizotinib como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Grado B, NCEC) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>

48.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ALK positivo, <b>se recomienda</b> Alectinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
49.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ROS 1 positivo, <b>se recomienda</b> Crizotinib como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
<b>ii. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS</b>		
<b>a. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes.</b>		
50.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Bevacizumab y sales de platino, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Bevacizumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
51.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Pemetrexed y sales de platino, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA) (Grado B, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado 2B, CHEST) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
52.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Bevacizumab, Pemetrexed y sales de platino, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Bevacizumab/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
53.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con sales de platino, <b>se recomienda</b> rotar a Pemetrexed como mantenimiento. <b>(Grado 2B, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
54.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con sales de platino, <b>se sugiere</b> rotar a Docetaxel como mantenimiento. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

55.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico tipo adenocarcinoma o escamoso sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Gemcitabina, <b>se sugiere</b> mantenimiento con Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iii. TRATAMIENTO DE 2º LÍNEA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO</b>		
<b>a. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes</b>		
56.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no expuestos a inmunoterapia, <b>se recomienda</b> segunda línea con Atezolizumab como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
57.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no expuestos a inmunoterapia, <b>se recomienda</b> segunda línea con Nivolumab como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
58.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) y no expuestos a inmunoterapia, <b>se recomienda</b> segunda línea con Pembrolizumab como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
59.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas adenocarcinoma metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se sugiere</b> segunda línea con Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
60.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se sugiere</b> segunda línea con Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, SIGN) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
61.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se sugiere</b> segunda línea con Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
62.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se sugiere</b> segunda línea con Ramucirumab/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>

<b>b. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes.</b>		
<b>63.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva y progresión de enfermedad a un TKI de primera línea, <b>se recomienda</b> Osimertinib en portadores de la mutación T790M. <b>(Alta, ASCO) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>64.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva y progresión oligometastásica a un TKI de primera línea, <b>se recomienda</b> terapia local y continuar con el TKI como una opción de manejo. <b>(Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>65.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ALK positivo y progresión oligometastásica a inhibidor de ALK, <b>se recomienda</b> terapia local y continuar con el inhibidor ALK. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>66.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con alguna mutación sensibilizante y progresión de enfermedad a un TKI de primera línea, <b>se sugiere</b> quimioterapia sistémica como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>iv. TRATAMIENTO DE 3º LÍNEA EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO</b>		
<b>67.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma sin mutaciones sensibilizantes del EGFR, ALK y ROS1 que han sido expuestos a quimioterapia con o sin Bevacizumab e inmunoterapia, <b>se sugiere</b> agente único con Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Baja, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>68.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma sin mutaciones sensibilizantes del EGFR, ALK y ROS1 que han sido expuestos a quimioterapia con o sin Bevacizumab e inmunoterapia, <b>se sugiere</b> agente único con Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Baja, ASCO)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>v. MANEJO DE LA METÁSTASIS CEREBRAL</b>		
<b>69.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, <b>se recomienda</b> radiocirugía estereotáxica como una opción de manejo. <b>(Grado C, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>70.</b>	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, <b>se</b>	<b>Fuerte a favor</b>

	<b>recomienda</b> resección quirúrgica seguida de radiocirugía estereotáxica o radioterapia Holo craneal como opciones de manejo. <b>(Grado C, CCA) (Grado B, SIGN) (Categoría 2A, NCCN)</b>	
71.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con compromiso cerebral múltiple, <b>se recomienda</b> radioterapia Holo craneal. <b>(Grado A, CCA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
72.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma EC IV con metástasis cerebral tratada, <b>se sugiere</b> la adición de Bevacizumab a la quimioterapia de primera línea como una opción de manejo. <b>(Grado 2B, CHEST)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>vi. MANEJO DE LA METÁSTASIS ÓSEA</b>		
73.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV A con compromiso óseo, <b>se recomienda</b> radioterapia externa convencional con o sin bisfosfonatos o Denosumab. <b>(Grado A, CCA) (Grado B, SIGN) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>vii. MANEJO LOCORREGIONAL EN CÁNCER DE PULMÓN RECURRENTE</b>		
74.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y obstrucción endobronquial, <b>se recomienda</b> radioterapia ablativa estereotáxica, braquiterapia o colocación de stent como opciones de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
75.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional técnicamente resecable, <b>se sugiere</b> re-resección. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
76.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional técnicamente irresecable, <b>se recomienda</b> radioterapia externa convencional o radioterapia ablativa estereotáxica como opciones de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
77.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia ganglionar mediastinal y/o obstrucción de vena cava superior, <b>se recomienda</b> quimioterapia y radioterapia concurrente. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
78.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y obstrucción de vena cava superior, <b>se recomienda</b> radioterapia externa convencional. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

79.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y obstrucción de vena cava superior por compromiso extrínseco, <b>se recomienda</b> colocación de stent. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
80.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y severa hemoptisis, <b>se recomienda</b> radioterapia ablativa estereotáxica, braquiterapia o embolización como opciones de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

BPC: Buena práctica clínica



Recomendaciones clave

## II. INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Pulmón (CP) es la neoplasia más frecuente en el mundo con 1.8 millones de casos nuevos al año representando el 12.9% de todos los cánceres. Es la principal causa de muerte, donde 1 de cada 5 casos corresponde a CP con una relación incidencia / mortalidad de 0.87.

En el Perú, el CP se ubica en el 3° lugar en varones (11.3 por 100.000 habitantes) y en el 5° lugar (9.1 por 100.000 habitantes) en mujeres. Con respecto a la mortalidad, representa la 6° causa de mortalidad con una tasa de 8.9 por 100 000 habitantes. El Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, diagnosticó 3.121 casos nuevos de CP, con una tasa de incidencia estandarizada de 11.2 casos por 100.000 habitantes entre los años 2010 - 2012. En ese mismo periodo, se registró 2.591 muertes por CP, correspondiente a una tasa de mortalidad de 9.2 por 100 000 habitantes. La incidencia del CP en ambos sexos representó el 5.1% de todas las neoplasias malignas, con una mayor incidencia en hombres (13.3 vs. 9.6), así como un mayor riesgo acumulado a los 74 años de 1.49% (1 de cada 67) en hombres y de 1.07% (1 de cada 93) en mujeres. En Oncosalud-AUNA se registra una atención de 83 casos nuevos de CP al año con una mediana al diagnóstico de 69 años, donde los pacientes mayores de 60 años representan el 77%. La tasa de incidencia del cáncer de pulmón es de 7.9 por 100 000 habitantes con una tasa de supervivencia global de 16.4% y 12.9% a los 5 y 10 años, respectivamente; el cual varía según estadio clínico.

El cáncer de pulmón (CP) se origina en las células del epitelio respiratorio o parénquima pulmonar. Existen dos grandes categorías que difieren en estadiaje, manejo y pronóstico; el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) derivadas de células con características neuroendocrinas que representan el 15% de los cánceres de pulmón y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), responsable del 85% de los casos, que a su vez se divide en tres histologías principales: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y de células grandes. El factor de crecimiento epidermal (EGFR), miembro de la familia de receptores HER, es una proteína transmembrana con actividad tirosin kinasa intrínseca. La unión entre el receptor y su ligando, origina cambios estructurales en el dominio extracelular del receptor que regula la proliferación, crecimiento, supervivencia y diferenciación de las células malignas.

Se han descrito una variedad de factores de riesgo ambientales y/o relacionados con los estilos de vida, donde el consumo de tabaco es uno de los factores más importantes, responsable del 90% de los casos de CP. El agente causal más importante para el desarrollo de CP es el tabaco, ya sea por consumo (fumador activo) o de tipo ambiental (fumador pasivo); esta asociación ha sido descrita en el año 1950 y reconocida como un problema de salud pública desde 1960.

### **III. FINALIDAD**

La GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (MMCP) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, basadas en la mejor evidencia científica disponible, para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón.

### **IV. OBJETIVOS**

- Realizar el tratamiento oportuno y apropiado de los pacientes con cáncer de pulmón según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de pulmón.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

### **V. POBLACIÓN DIANA**

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en los estadios temprano, localmente avanzado y metastásico.

### **VI. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN**

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico confirmado de cáncer de pulmón.

El ámbito de aplicación de la GPC será todas las sedes asistenciales de la Red AUNA involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón. El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

La aplicación va a depender a su vez del plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Sin embargo, la elaboración de la misma servirá como estrategia para empoderar al paciente sobre las mejores opciones

de manejo disponibles y así poder tomar una decisión informada al momento de optar por un tipo de cobertura.

## **VII. PROCESO A ESTANDARIZAR**

### **7.1. NOMBRE Y CÓDIGO CIE 10**

Cáncer de pulmón - Código CIE 10: C34

## **VIII. METODOLOGÍA**

### **8.1 CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE LA GPC**

El grupo elaborador de la GPC (GEG) estuvo conformado por un panel de especialistas y metodólogos. El panel de especialistas incluyó profesionales expertos en el diagnóstico y manejo inicial del cáncer de pulmón de células no pequeñas que laboran en los servicios clínicos de la Red AUNA. Dicho panel fue encargado de actualizar cada recomendación clínica. El panel de metodólogos expertos pertenecientes a la Unidad de GPC de la Dirección Científica y Académica AUNA, brindó asistencia metodológica en cada uno de los procesos de elaboración, identificó y valoró la calidad metodológica de GPC, actualizó la evidencia científica, y redactó la versión preliminar y final de la GPC.

### **8.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Todos los integrantes del GEG suscribieron durante la primera reunión informativa previa al inicio de la elaboración de la GPC un documento de declaración de conflictos de interés. Para tal fin, se empleó el formulario de declaración de conflictos de interés contenido en el Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica aprobado por el Ministerio de Salud mediante Resolución Ministerial N° 414-2015/MINSA.

Los conflictos de interés considerados fueron: haber recibido en los últimos cuatro años algún tipo de remuneración, financiamiento o contar con inversiones en alguna entidad comercial u otra organización con intereses en el área de estudio, tener derechos sobre alguna propiedad intelectual que pudiera verse beneficiada o perjudicada, haber representado intereses o defendido alguna posición relacionada al área de estudio, haber laborado para algún competidor de algún producto del área de estudio o existir alguna potencial afectación o beneficio de una tercera parte con intereses comunes sustanciales en el ámbito profesional, personal, financiero o de negocios. Todos los conflictos de interés estuvieron enfocados en el miembro del GEG y sus familiares más cercanos (esposa o pareja, e hijos).

### **8.3 ETAPAS DEL PROCESO DE ELABORACIÓN DE LA GPC**

#### **8.3.1. IDENTIFICACIÓN DE GPC SIMILARES AL TÓPICO DE INTERÉS**

Se realizó la búsqueda sistemática en la base de datos biomédicos Pubmed - Medline con los términos MESH: ("Practice Guidelines as Topic/standards"[Majr]) AND ("Carcinoma, Non-Small-Cell

Lung/radiotherapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/surgery"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/therapy"[Mesh]).

Se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: clinical practice guidelines and non small cell lung cancer.

Organismos elaboradores	Organismos recopiladores
<ul style="list-style-type: none"> <li>- National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></li> <li>- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a></li> <li>- Cancer Care Ontario (CCO). Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></li> <li>- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <a href="http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf">http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf</a></li> <li>- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org">https://www.asco.org</a></li> <li>- European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a></li> </ul>	<p>Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a></p>

En base a la búsqueda sistemática realizada en la base de datos Pubmed así como en los organismos elaboradores y/o recopiladores de guías, se encontraron 31 guías y/o consensos sobre cáncer de pulmón de células no pequeñas.

### 8.3.2. VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LAS GPC IDENTIFICADAS.

El proceso de valoración de la calidad metodológica de las GPC identificadas se desarrolló mediante una evaluación inicial del cumplimiento de ocho criterios de preselección:

- Año de publicación no menor o igual a 5 años.
- Coincidencia con el tópico de estudio.
- Población objetivo similar.
- Información sobre la conformación del grupo de autores.
- Descripción del proceso de desarrollo de la GPC.
- Búsqueda de información en múltiples bases de datos.
- Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria.
- Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

Aquellas GPC que cumplieron con los ocho criterios de preselección previamente descritos fueron valoradas utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), el cual está compuesto por 23 ítems organizados en siete dominios:

- Dominio 1. Alcance y Objetivo
- Dominio 2. Participación de los implicados
- Dominio 3. Rigor en la elaboración
- Dominio 4. Claridad de la presentación

- Dominio 5. Aplicabilidad
- Dominio 6. Independencia editorial
- Dominio 7. Valoración global

Las GPC que obtuvieron un puntaje > 60% en la valoración global y en los dominios 1, 3 y 5 fueron consideradas como calidad metodológica adecuada e incluidas como base para la elaboración de la presente GPC.

Tanto la evaluación de los criterios de preselección, como la valoración mediante el instrumento AGREE II fueron desarrolladas de forma individual por dos miembros del panel de expertos metodológicos. Cualquier discrepancia fue resuelta mediante consenso.

### 8.3.3. PRIORIZACIÓN DE LA TEMÁTICA

Posteriormente, se elaboró un listado de preguntas clínicas basado en las GPC seleccionadas, las cuales fueron valoradas por el panel de especialistas en función a cuatro criterios principales:

- 1. Relevancia:** Para calificar este criterio se tuvo en cuenta que la intervención tuviera una alta relevancia para la práctica clínica actual, es decir que se relacione o influya directamente sobre desenlaces de importancia crítica para los pacientes, como por ejemplo mortalidad o calidad de vida.
- 2. Factibilidad:** Para calificar este criterio se tuvo en cuenta que la intervención fuese factible de implementar, tomando en cuenta los recursos actualmente disponibles, entre los cuales se consideraron recursos humanos, económicos y/o tecnológicos
- 3. Variabilidad clínica:** Dentro de este criterio se tomó en cuenta el conocimiento o sospecha de los especialistas sobre una variabilidad alta e injustificada en la práctica clínica diaria respecto a la intervención o manejo propuesto.
- 4. Utilización de recursos:** Se consideró dentro de este criterio que la intervención genere un impacto importante en el uso de recursos.

### 8.3.4. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Cada una de las preguntas seleccionadas fueron formuladas bajo la estructura PICO (población, intervención, comparación y desenlaces), tomando como consideración inicial la estructura planteada por las GPC originales. El panel de especialistas decidió por consenso considerar la estructura PICO inicialmente formulada o en su defecto modificarla.

### 8.3.5. BÚSQUEDA DE EVIDENCIAS

Las preguntas clínicas incluidas en las GPC originales, cuyas recomendaciones fueron fuertes (a favor o en contra) y/o estuvieran basadas en evidencia de calidad alta no fueron actualizadas. Para cada una de las demás preguntas priorizadas por los especialistas, se desarrolló una búsqueda sistemática de evidencias.

Para el caso de las preguntas cuya estructura PICO fuera idéntica y respondida

por alguna GPC, se consideró la actualización de sus estrategias de búsqueda. Para el caso de preguntas respondidas por alguna GPC, en las que se hubiera introducido alguna modificación en su estructura PICO, se consideró la adaptación de las estrategias de búsqueda, mientras que en el caso de las preguntas que no hubieran sido respondidas por ninguna GPC se procedió a hacer una búsqueda de novo.

En el caso de las preguntas cuya evidencia requirió de una actualización o adaptación de estrategias de búsqueda, se consideró una extensión para cubrir el periodo de búsqueda no considerado, respetando los criterios metodológicos propuestos por las GPC originales, como los tipos de estudio y las fuentes de datos consultadas.

Para las preguntas que requirieron la elaboración de una búsqueda de Novo, se priorizó la búsqueda de revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, seguida de estudios primarios, limitando la búsqueda a estudios publicados en idioma inglés o español, desarrollados en población adulta. Las bases de datos exploradas fueron Medline (Pubmed), EMBASE (Ovid), The Cochrane Library, sin restricción por fecha de búsqueda (5 años).

En todos los casos, la búsqueda de evidencias siguió un proceso por pares independientes que inició con una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una fase de lectura a texto completo de las citas potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre los dos evaluadores, y en caso de no acuerdo, mediante la intervención de un tercer revisor dirimente.

### 8.3.6. PUNTOS DE VISTA Y PREFERENCIA DE LA POBLACIÓN

Los puntos de vista y preferencias de la población se obtuvieron a partir de preguntas a pacientes, de una revisión bibliográfica de estudios desarrollados en Perú u otros países de América Latina. En caso no identificar ningún estudio relevante, se obtuvo información de forma indirecta en base a la opinión del panel de especialistas.

### 8.3.7. INTERPRETACIÓN DE LA FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN.

Las implicaciones de las recomendaciones fuertes y débiles para los diferentes usuarios de las guías, se describen a continuación:

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo.

Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG y/o artículos no sistematizados.
-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------

### 8.3.8. IDENTIFICACIÓN DE RECOMENDACIONES CLAVE Y CONSTRUCCIÓN DE INDICADORES DE VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Para la identificación de las recomendaciones clave, durante las sesiones con el GEG se eligieron un grupo de recomendaciones que fueron consideradas importantes para el ámbito clínico asistencial. Dichas recomendaciones claves podrían o no necesariamente formar parte de la vigilancia según decisión del equipo de auditoria de la red AUNA y de ser incorporadas como parte de la vigilancia se construyó una ficha de indicador que permita el monitoreo respectivo

### 8.3.9. REVISIÓN EXTERNA

La revisión externa fue realizada por dos Oncólogos experto en el tema

### 8.3.10. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

La actualización de la GPC se desarrollará en un plazo de 3 años contados a partir de la fecha de su publicación, o cuando se identifique información relevante que pueda modificar el sentido de las recomendaciones clínicas incluidas. Para la identificación de información relevante actualizada, se desarrollará semestralmente una actualización de las estrategias de búsqueda de las recomendaciones clave. La metodología de actualización de la GPC se recomienda que sea la misma que la empleada en la guía de base.

Los tipos de actualización a considerar se resumen a continuación:

Tipo de actualización	Factores a considerar
<b>Actualización completa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayor parte de las secciones o capítulos de la GPC necesitan actualización.</li> <li>• Muchas de las recomendaciones ya no están vigentes.</li> <li>• Han sido identificadas áreas nuevas relevantes que deben ser incluidas.</li> </ul>
<b>Actualización parcial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo hay que actualizar algunas recomendaciones.</li> <li>• Existen áreas nuevas relevantes que deben ser incluidas.</li> </ul>
<b>Actualización sin modificaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se ha identificado ninguna información que pueda cambiar o modificar alguna de las recomendaciones.</li> <li>• No hay ninguna información procedente de la práctica clínica que indique la necesidad de cambiar las recomendaciones o el alcance y el objetivo original de la GPC.</li> </ul>

<b>Valorar retirada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Las recomendaciones de la GPC ya no son aplicables (son anticuadas o no relevantes).</li> <li>● Ha sido sustituida por otra GPC más reciente sobre un tema que se solapa total o parcialmente.</li> <li>● Hay evidencia de que la GPC está completamente implementada en el sistema sanitario y su práctica clínica totalmente aceptada.</li> <li>● El descubrimiento de nuevas medidas preventivas o de tratamiento convierten la GPC en irrelevante.</li> </ul>
-------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: National Institute for Clinical Excellence. The guidelines manual: draft for Consultation updating guidelines and correcting errors. 2007.

## IX. DESARROLLO DE RECOMENDACIONES

### 9.1 TRATAMIENTO

#### A. Cáncer de pulmón de células no pequeñas temprano

##### i. Tratamiento locorregional

1. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sin contraindicación quirúrgica, **se recomienda** resección anatómica más disección ganglionar mediastinal o muestreo sistemático de ganglios mediastínicos. **(Grado C, CCA)(Grado 1B, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo multicéntrico con 67 725 pacientes con CPCNP mostró una sobrevida a 5 años de 60-80% en pacientes con EC I y II (244). Estos datos demuestran que la cirugía es un procedimiento curativo en estos escenarios clínicos; ya que datos mostrados de pacientes con cáncer de pulmón no tratados muestran tasas de sobrevida a 2 años de 20% y a 5 años de 15% (244). La resección quirúrgica debe ser completa, esta se define como la obtención de márgenes negativos y la disección ganglionar sistemática. Además, no debe encontrarse extensión nodal extra capsular y el ganglio mediastinal más distante debe ser examinado y estar libre de enfermedad; en caso no se cumplan estos requisitos, la cirugía debe ser considerada incompleta (245). El manejo ganglionar mediastinal comprende los siguientes procedimientos: muestreo selectivo (biopsia de un nodo representativo o sospechoso), muestreo sistemático (exploración y biopsia de un grupo de estaciones ganglionares, según cada caso) y muestreo ganglionar mediastinal formal (el cual involucra la remoción de todos los ganglios linfáticos regionales). En pacientes con estadio clínico I, el muestreo ganglionar sistemático no ha mostrado ser superior al muestreo selectivo (245). Un estudio randomizado realizado en 1111 pacientes con CPCNP sometidos a muestreo 2R, 4R, 7R y 10R (tumores del lado derecho) y 5L, 6L, 7L y 10 L (tumores del lado izquierdo), fueron aleatorizados a muestreo ganglionar mediastinal o disección ganglionar linfática mediastinal. No se encontró diferencias en las características clínicas y patológicas entre los 2 grupos. En 21 pacientes se encontró enfermedad N2 con la disección ganglionar linfática mediastinal. En una mediana de 6.5 años, 43% de los pacientes habían fallecido: 44% en los sometidos a muestreo sistemático y 42% en los que tuvieron disección ganglionar linfática mediastinal. La mediana de sobrevida fue 8.1 años para el muestreo mediastinal linfático y 8.5 años para la disección ganglionar linfática (p=0.25). La sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue 69% en el grupo sometido a muestreo ganglionar mediastinal y 68% en el grupo de disección ganglionar linfática mediastinal (p=0.92). No se encontró

diferencias en la tasa de recurrencia local, regional o a distancia entre los 2 grupos (246).

2. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sin contraindicación quirúrgica, **se recomienda** toracoscopía para resección de lesiones pulmonares anatómicas. **(Grado B, CCA)(Grado B, NCEC)(Grado B, SIGN)(Grado 2C, CHEST)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En un estudio retrospectivo, se analizó las complicaciones posteriores a lobectomía abierta vs. Lobectomía por toracoscopía video asistida (LTVA); se encontró que el 73.8% (945) de los pacientes sometidos a LTVA no tuvieron complicaciones, en comparación con el 65.3% (847) de los pacientes que tuvieron lobectomía por toracotomía ( $p < 0.0001$ ). A comparación de la lobectomía abierta, la LTVA se asoció con una menor incidencia de arritmias (7.3% vs. 11.5%,  $p = 0.0004$ ), re-intubación (1.4% vs. 3.1%,  $p = 0.0046$ ), transfusión de sangre (2.4% vs. 4.7%,  $p = 0.0028$ ), así como una menor duración de la estancia hospitalaria (4 vs. 6 días,  $p < 0.0001$ ) y la duración del tubo de tórax (3 vs. 4 días,  $p < 0.0001$ ); sin embargo, no se encontró diferencia en la mortalidad operatoria entre los dos grupos (247). Un estudio retrospectivo, tuvo por objetivo determinar el pronóstico a largo plazo de la lobectomía mediante la videotoracoscopía ( $n = 48$ ) vs. La lobectomía convencional ( $n = 52$ ) en 100 pacientes con cáncer de pulmón EC IA (T1N0M0). La disección linfática fue indicada en forma similar en ambos grupos. No se encontró diferencia entre ambos grupos, respecto a la cantidad de ganglios resecaos. Durante el periodo de seguimiento, la cantidad de metástasis a distancia y recurrencia locoregional se presentó en 7 y 3 pacientes en el grupo de cirugía abierta, y en 2 y 3 en el grupo de videotoracoscopía, respectivamente. La tasa de supervivencia global a 5 años después la cirugía fue 85% y 90% en el grupo de cirugía abierta y videotoracoscopía, respectivamente ( $p = 0.74$ ) (248). Un metaanálisis tuvo por objetivo comparar la eficacia de LTVA y toracotomía en pacientes con CPCNP EC I. Se analizaron 20 estudios que incluyeron 3457 pacientes, no se encontró diferencia en el tiempo operatorio entre ambos procedimientos ( $p = 0.14$ ); sin embargo, se observó un beneficio de la LTVA en términos de sangrado intraoperatorio, tiempo del drenaje torácico y tiempo de hospitalización ( $p < 0.01$ ). La supervivencia a 5 años fue significativamente mejor en los pacientes sometidos a LTVA que en los pacientes que tuvieron una cirugía abierta (OR 1.82,  $p < 0.01$ ) (249). Por último, un metaanálisis de 20 estudios randomizados y controlados que incluyó 3457 pacientes con CPCNP EC I sometidos a lobectomía por toracoscopía video asistida (VATS) vs. Lobectomía por toracotomía. No hubo diferencia significativa en los tiempos quirúrgicos entre ambos abordajes ( $p = 0.14$ ); sin embargo, se encontraron ventajas significativas ( $p < 0.01$ ) cuando el paciente fue sometido a lobectomía por VATS y estas son: volumen de sangrado intraoperatorio, tiempo del drenaje torácico y tiempo de hospitalización. La SG a los 5 años fue significativamente mayor cuando el paciente fue sometido a VATS (OR 1.82, IC 95% 1.43 - 2.31,  $p < 0.01$ ) (249). Por tanto, la cirugía por VATS en pacientes con CPCNP EC I se asocia con mejores resultados quirúrgicos y oncológicos.

3. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sometidos a resección anatómica más muestreo sistemático de ganglios mediastínicos y que presentan N0, **no se recomienda** disección ganglionar mediastinal. **(Grado 2A, CHEST)(Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo randomizado evaluó la efectividad de la linfadenectomía en pacientes con CPCNP operable frente al muestreo ganglionar mediastinal en 169 pacientes. Después de una mediana de 47 meses, la disección ganglionar mediastinal sistemática no mejoró la SG (HR 0.78, IC 95% 0.47-1.24). Aunque la tasa de recurrencia tuvo una tendencia a reducirse en los pacientes sometidos a disección ganglionar mediastinal, esta diferencia no fue significativa. Sin embargo, el análisis por subgrupos acorde al estadije ganglionar histopatológico reveló que la disección ganglionar mediastinal parece prolongar la sobrevida libre de recurrencia ( $p=0.037$ ) con un efecto marginal sobre la SG ( $p=0.058$ ) en pacientes con compromiso ganglionar limitado (pN1 o pN2 con compromiso de un solo nivel ganglionar); en pacientes con pN0, no se observó beneficio en la sobrevida. En conclusión, la linfadenectomía mediastinal sistemática no influencia en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con CPCNP y sin compromiso ganglionar (250).

4. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I-II operados con márgenes positivos (R1, R2), **se sugiere** re-resección como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La enfermedad residual posterior a la cirugía de resección es un factor de mal pronóstico en CPCNP. Un estudio retrospectivo mostró que la enfermedad residual microscópica (R1) resultó ser un factor pronóstico independiente de sobrevida (251). Un estudio retrospectivo evaluó 1384 pacientes con CPCNP EC I - III (EC IA: 289, EC IB: 226, EC IIA: 103, EC IIB: 322 EC IIIA: 397 y EC IIIB: 47) sometidos a resección pulmonar y linfadenectomía mediastinal. Los pacientes sometidos a re-resección pulmonar fueron 3.39% (47/1384) por enfermedad microscópica residual, de estos pacientes 17/1384 pacientes recibieron radioterapia adyuvante (3 de estos pacientes rechazaron la re-resección) y 2/1384 fueron sometidos a neumonectomía completa sin administración de quimioterapia adyuvante, los demás pacientes fueron excluidos para la re-resección debido a enfermedad en estado avanzado o a su mala función cardiorespiratoria. La mediana de SG fue 22 meses, la SG a 1, 2 y 3 años fueron 61%, 42% y 40%, respectivamente. La probabilidad de sobrevida no se correlacionó significativamente con el tipo de infiltración, con el compromiso ganglionar, la histología o con la administración de radioterapia adyuvante, aunque se observó una tendencia a una mejor sobrevida en los pacientes que recibieron radioterapia postoperatoria. Los autores de este estudio sugirieron que los pacientes con enfermedad residual microscópica con estadios I o II deberían ser sometidos a re-resección y la radioterapia es el tratamiento preferido para pacientes con compromiso ganglionar N2 (252). Una revisión sistemática, evaluó 427 estudios, de los cuales solo 13 estudios relevantes incluyeron pacientes CPCNP EC I-II; se estudió el manejo posterior a una cirugía incompleta. Solo 4 estudios recomendaron la re-resección como una estrategia. Se encontró que la radioterapia no mejora la sobrevida en pacientes con resección incompleta, siendo una alternativa la re-resección en pacientes con cáncer de pulmón con márgenes positivos (253). El manejo posterior a una cirugía de re-resección debe ser individualizado a las características anatomopatológicas, a la condición del paciente y al manejo institucional.

5. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC II sometidos a resección quirúrgica, **se recomienda** disección ganglionar mediastinal. **(Grado B, CCA)(Grado B, NCEC)(Grado 2B, CHEST)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Una revisión sistemática tuvo por objetivo evaluar la SG, recurrencia local, metástasis a distancia y complicaciones de la disección ganglionar mediastinal vs. El muestreo ganglionar mediastinal en estadios clínicos de I-IIIa en pacientes con CPCNP. Se incluyeron 6 estudios randomizados controlados, con un total de 1791 pacientes. Ambos procedimientos no mostraron diferencia respecto a la SG (HR 0.77, p=0.13). Adicionalmente, los resultados en las tasas de recurrencia, metástasis a distancia y la tasa de complicaciones totales fueron similares, no encontrándose diferencia entre ambos grupos. La conclusión de este metaanálisis fue que, si bien no hay diferencias en la tasa de complicaciones de la disección ganglionar mediastinal frente al muestreo sistemático; la superioridad del muestreo sistemático mediastinal aún queda pendiente por determinarse en los estadios clínicos II-IIIa (254). Otro estudio, evaluó el compromiso ganglionar de 94 pacientes, los cuales fueron randomizados a muestreo ganglionar vs. Linfadenectomía sistemática, las adenopatías fueron evaluadas por inmunohistoquímica para determinar células tumorales utilizando el anticuerpo Ber-Ep4. La mediana de seguimiento fue 5 años y los datos de los 94 pacientes estuvieron disponibles. El análisis histopatológico estándar no reveló compromiso ganglionar (pN0) en 61 pacientes, pN1 en 13 pacientes y pN2 en 20 pacientes, sin diferencia significativa entre la disección ganglionar mediastinal y el muestreo sistemático, respecto al estadiaje según T, N, edad y sexo de los pacientes. Mediante inmunohistoquímica una dispersión ganglionar mínima fue detectada en 21 de los 94 pacientes (muestreo sistemático (24%) y disección ganglionar (21%)). Similar al grupo en general, en el subgrupo de pacientes con micrometástasis nodal, el tipo de linfadenectomía no influenció en la sobrevida global (p=0.27 y p=0.39). En contraste, en pacientes con inmunohistoquímica negativa, la linfadenectomía sistemática mejoró la sobrevida global (p=0.04). La conclusión de este estudio fue que la linfadenectomía sistemática mejora la sobrevida global en pacientes con estadio temprano sin dispersión de células tumorales (255).

6. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I y EC IIA con alto riesgo quirúrgico, **se recomienda** radioterapia ablativa estereotáxica definitiva. **(Grado D, CCA) (Moderado, ASCO)(Grado A, NCEC)(Recomendación, CCO)(Moderado, ASTRO)(Grado B, SIGN)(Grado 2C, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Si bien no existe una definición establecida de pacientes con alto riesgo quirúrgico, el ASTRO lo define como pacientes con FEV1 <50% del previsto, DLCO <50% del previsto, o una combinación de edad avanzada, alteración de la función pulmonar, hipertensión pulmonar y mala función del ventrículo izquierdo (256). Un estudio fase II evaluó 70 pacientes con CPCNP T1-2 (<7 cm, N0, M0) con comorbilidades que contraindican lobectomía y que recibieron radioterapia estereotáxica a dosis de 60-66 Gy en dosis de 3 fracciones en 1-2 semanas. Luego de una mediana de seguimiento de 17.5 meses, se encontró una tasa de respuesta del 60% y una tasa de control local a 2 años de 95%. La sobrevida global a 2 años fue 54.7% con una mediana de 32.6 meses. Respecto a la toxicidad, se presentó una toxicidad grado 3-5 en 14 pacientes y el tiempo libre de toxicidad severa a 2 años en un tumor de localización periférica fue 83% y 54% en tumores centrales. El estudio presentó unos resultados óptimos para el uso de radioterapia estereotáxica (RET) en pacientes con CPCNP y comorbilidades importantes que contraindican cirugía con intención curativa (257). Una revisión sistemática de pacientes con CPCNP EC I con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (FEV1 <50% pronosticado) sometidos a cirugía o radioterapia ablativa estereotáxica; encontró una sobrevida similar con ambas modalidades de tratamiento y en los pacientes que recibieron radioterapia, la sobrevida global a los 3 años varió entre 43 a 70%, mayor a lo mostrado en pacientes sometidos a cirugía, aunque sin diferencia estadística (258). Un metaanálisis del 2017, que incluyó 12 estudios (algunos estudios retrospectivos) evaluó

pacientes con CPCNP EC I-II que fueron sometidos cirugía o radioterapia estereotáxica. La SG fue significativamente mejor en el grupo que fue sometido a radioterapia estereotáxica (HR 2.2,  $p < 0.00001$ ), así como la SLP (HR 2.37,  $p < 0.00001$ ); la tasa de control local, regional y a distancia fue significativamente mejor en el grupo de RET (259). Aunque estos resultados fueron significativamente mejor en los pacientes que recibieron RET, las guías de práctica clínica aún recomiendan fuertemente el uso de la resección anatómica con intención curativa en pacientes con estadios clínicos tempranos y RET en pacientes que por sus comorbilidades y alto riesgo quirúrgico no pueden ser sometidos cirugía. Se ha intentado realizar estudios fase III, que fueron cerrados por su insuficiente reclutamiento. Al momento se encuentra en reclutamiento 8 estudios randomizados que intentan comparar la eficacia de la RET vs. La cirugía (256).

## ii. Tratamiento adyuvante

7. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I operados con márgenes negativos (R0), **se recomienda** observación como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio ANITA fase III, evaluó 840 pacientes con CPCNP EC IB y IIIA operados que fueron randomizados a recibir quimioterapia basada en platinos (4 ciclos) vs. Observación. Se encontró una SG a 5 años significativamente mayor en el grupo de quimioterapia adyuvante (HR 0.8,  $p=0.017$ ), lo cual representó un beneficio absoluto en sobrevida de 8.6% a 5 años y 8.4% a 7 años. Sin embargo, no se encontró beneficio de la administración de quimioterapia adyuvante en estadios clínicos IB (HR 1.1, IC 95% 0.76-1.57) y II (HR 0.7, IC 95% 0.49-1.03) (260). El estudio randomizado IALT evaluó 1867 pacientes con CPCNP EC I-III que recibieron quimioterapia adyuvante o fueron observados, en el primer análisis realizado a 5 años se observó un beneficio significativo en la SG (44.5% vs. 40.4%,  $p < 0.03$ ) y SLE (39.4% vs. 34.3%,  $p=0.02$ ) en los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante; sin embargo, luego de un seguimiento de 7 años, no se observó beneficio de la quimioterapia adyuvante en la SG (HR 0.91,  $p=0.1$ ) y solo se evidenció un beneficio marginal en la SLE (HR 0.98,  $p=0.02$ ) (260). La guía australiana de tratamiento de cáncer de pulmón no recomienda el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con CPCNP estadio clínico I, debido a que en los estudios sobre quimioterapia adyuvante, los pacientes con estadios clínicos IA fueron excluidos o el porcentaje incluido fue pequeño; mientras que solo recomiendan el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con EC IB siempre y cuando se asocien factores de riesgo (261).

8. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB operados con márgenes negativos (R0) y tumor > 4 cm, **se sugiere** quimioterapia basada en Cisplatino como una opción de manejo. **(Grado B, CCA)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III CALGB 9633 incluyó 344 pacientes con CPCNP T2N0 sometidos a lobectomía o neumonectomía; fueron asignados a recibir Carboplatino 6 AUC día 1 y Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas por 4 cursos u observación. Luego de un periodo de seguimiento de 74 meses, la tasa de sobrevida global a favor de quimioterapia adyuvante no fue estadísticamente significativa (HR 0.83, IC 95% 0.64-1.08,  $p=0.12$ ); sin

embargo, el análisis exploratorio demostró una diferencia significativa en SG a favor de la quimioterapia adyuvante para pacientes con tumores >4 cm de diámetro (HR 0.69, IC 95% 0.48 - 0.99, p=0.043, mediana de supervivencia 99 vs. 77 meses) y en SLE (HR 0.69, IC 95% 0.49 - 0.97, p=0.035, mediana de SLE de 96 vs. 63 meses). La reducción del riesgo de muerte fue de 31% para aquellos que recibieron quimioterapia adyuvante. La neutropenia de grado 3-4 fue la toxicidad predominante y no hubo muertes relacionadas al tratamiento (262). Un estudio randomizado, aleatorio 140 pacientes con CPCNP operados EC IB (pT2N0) a recibir quimioterapia adyuvante (Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> y Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 por 6 ciclos) vs. Observación. Luego de un seguimiento de 40.31+/- 30.86 meses, se observó una diferencia significativa en la SG (p=0.02) y SLE (p=0.0001) a favor de quimioterapia adyuvante. Además, en los pacientes con resección anatómica, se observó también el beneficio de tratamiento en la SG (p=0.02) y SLE (p=0.003) en forma significativa. Sin embargo, los pacientes que solo tuvieron resección mínima, solo se observó un beneficio en la SLE (p=0.02). Estos resultados confirman que la quimioterapia adyuvante tiene un impacto real en la supervivencia a largo plazo en pacientes con EC IB, siendo este efecto mayor en pacientes que alcanzan una resección anatómica (263). Un metaanálisis de 16 estudios tuvo por objetivo comparar la eficacia de quimioterapia adyuvante vs. Cirugía en pacientes con CPCNP EC IB. En total 4656 pacientes fueron incluidos en estos estudios: 2338 recibieron quimioterapia y 2318 fueron observados. Los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante basada en platinos o Tegafur-uracil o la combinación de ellos. Este metaanálisis demostró el beneficio de la quimioterapia adyuvante en términos de SG (HR 0.74, IC 95% 0.63-0.88) y SLE (HR 0.64, IC 95% 0.46-0.89). Los pacientes que recibieron 6 ciclos de terapia basada en platinos (HR 0.45, IC 95% 0.29-0.69), Tegafur-uracil (HR 0.71, IC 95% 0.56-0.90) o la combinación de ellos (HR 0.51, IC 95% 0.36-0.74), presentaron un beneficio en la SG; pero los pacientes que recibieron 4 o menos ciclos (HR 0.94, IC 95% 0.85-1.11) de tratamiento basados en platinos no mostraron beneficio. Además, la terapia basada en 6 ciclos de quimioterapia basada en platinos (HR 0.29, IC 95% 0.13-0.63) solo o con terapia basada en Tegafur-Uracil (HR 0.44, IC 95% 0.30-0.66) tuvieron beneficio en la SLE. Incluso, 4 ciclos o menos de terapia basada en platinos o Tegafur-Uracil no mostraron beneficio. La guía NCCN incluye otros factores de alto riesgo para la indicación de QT adyuvante: tumores pobremente diferenciados, histología neuroendocrina, invasión vascular, resección en cuña, tumores > 4 cm, compromiso de pleura visceral y pNx (183).

9. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC II operados con márgenes negativos (R0), **se recomienda** quimioterapia basada en Cisplatino a menos que alguna condición médica lo contraindique. **(Grado A, CCA)(Intermedio, ASCO)(Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III JBR.10 evaluó 482 pacientes que fueron randomizados a Vinorelbina y Cisplatino vs. Observación. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes presentaron EC IB y 55% EC II, la supervivencia global fue significativamente mejor en el grupo de quimioterapia comparado con el de observación (94 meses vs. 73 meses, HR 0.69, p=0.04), así como la SLE (no alcanzado vs. 46.7 meses, HR 0.69, p<0.001). La supervivencia a 5 años fue 69% y 54%, respectivamente (p=0.03); cuando se analizó el beneficio en la SG según estadio clínico, se observó un beneficio significativo en la SG de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con EC II (p=0.004), pero no en los pacientes con EC IB(264). El metaanálisis LACE, evaluó los datos de 4584 pacientes con CPCNP EC I-III pertenecientes a 5 estudios fase III (ALPI, ANITA, BLT, IALT Y JBR 10), con el objetivo de identificar las opciones de tratamiento asociados con mayor beneficio o los grupos de pacientes que se benefician más de quimioterapia adyuvante basada en sales de platino. Con una mediana de seguimiento de 5.1 años, el HR para muerte fue 0.89 (p=0.005), con un beneficio absoluto en la supervivencia a 5

años con quimioterapia de 4.2% en toda la población estudiada. No se presentó heterogeneidad en el efecto de la quimioterapia entre los diferentes estudios. El beneficio varió entre los estadios clínicos, en pacientes EC IA el HR fue 1.41 (IC 95% 0.96-2.09), EC IB 0.93 (IC 95% 0.78-1.10), EC II 0.83 (IC 95% 0.73-0.95) y en EC III 0.83 (IC 95% 0.73-0.95). La eficacia de la quimioterapia no varió significativamente con los diferentes esquemas de quimioterapia. En conclusión, la quimioterapia adyuvante basada en platinos mejora la sobrevida en pacientes con CPCNP en estadios tempranos. Este beneficio depende del estadio y es mayor en pacientes con estadios clínicos II - III y no significativo en estadios clínicos I (265). Otro metaanálisis tuvo por objetivo evaluar la administración de quimioterapia posterior a la cirugía o posterior a la cirugía y radioterapia en pacientes con CPCNP en estadios tempranos. Los estudios incluidos evaluaron cirugía vs. Cirugía seguida de quimioterapia adyuvante y cirugía seguida de radioterapia vs. Cirugía más radioterapia seguido de quimioterapia adyuvante. Se encontraron 35 estudios que evaluaron cirugía seguido de quimioterapia adyuvante vs. Solo cirugía en pacientes con CPCNP EC I-III. Los datos individuales de cada participante estuvieron disponibles en 26 de estos estudios y el análisis se basó en 8447 participantes en 34 estudios comparativos. Hubo una clara evidencia del beneficio de añadir quimioterapia después de la cirugía (HR 0.86,  $p < 0.0001$ ), con un incremento absoluto en la sobrevida de 4% a 5 años. En 15 estudios se evaluó cirugía más radioterapia seguida de quimioterapia vs. Cirugía seguida de radioterapia. Los datos individuales de cada participante estuvieron disponibles en 12 de estos estudios y el análisis fue basado en 2660 pacientes en 13 estudios comparativos. Se evidenció un beneficio de añadir quimioterapia a la cirugía y radioterapia (HR 0.88,  $p = 0.009$ ). Esto representó, una mejora significativa en la sobrevida de 4% a 5 años; por otro lado, se evidenció un mayor beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes con EC II y III que en los pacientes con EC I, aunque no se observó una diferencia significativa entre grupos. En conclusión, los resultados de 47 estudios comparativos y 11107 pacientes, demostraron un beneficio claro de la quimioterapia adyuvante para estos pacientes con CPCNP EC II, independientemente de, si la quimioterapia fue dada posterior a la cirugía o posterior a la radioterapia (261).

10. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB y IIA operados con márgenes positivos (R1, R2) re-resecados, **se recomienda** quimioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado, aleatorizó 140 pacientes con CPCNP operados EC IB (pT2N0) a recibir quimioterapia adyuvante vs. Observación. Se observó una diferencia significativa en la SG ( $p = 0.02$ ) y SLE ( $p = 0.0001$ ) a favor de quimioterapia adyuvante. Además, en los pacientes con resección anatómica, se observó también el beneficio de tratamiento en la SG ( $p = 0.02$ ) y SLE ( $p = 0.003$ ) en forma significativa. Sin embargo, los pacientes que solo tuvieron resección mínima, solo se vio un beneficio en la SLE ( $p = 0.02$ ). Estos resultados confirman que la quimioterapia adyuvante tiene un impacto real en la sobrevida a largo plazo en pacientes con EC IB, siendo este efecto mayor en pacientes que alcanzan una resección anatómica (263). Un metaanálisis de 16 estudios tuvo por objetivo comparar la eficacia de quimioterapia adyuvante vs. Cirugía en pacientes con CPCNP EC IB. En total 4656 pacientes fueron randomizados a recibir QT o no. Este metaanálisis demostró el beneficio de la quimioterapia adyuvante en términos de SG (HR 0.74, IC 95% 0.63-0.88) y SLE (HR 0.64, IC 95% 0.46-0.89) (183). El metaanálisis LACE evaluó los datos de 4584 pacientes con CPCNP EC I-III pertenecientes a 5 estudios fase III y uno de los objetivos fue identificar las opciones de tratamiento asociados con mayor beneficio. Con una mediana de seguimiento de 5.1 años, el HR para muerte fue 0.89 ( $p = 0.005$ ), con un beneficio absoluto en la sobrevida a 5 años de 4.2% con quimioterapia en toda la población estudiada (265). La quimioterapia

adyuvante ha demostrado beneficio en pacientes operados y es así como la NCCN sustenta la evidencia de administrar quimioterapia adyuvante en pacientes con CPCNP EC I y II operados con enfermedad residual y posterior a re - resección.

11. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I operados con márgenes positivos (R1, R2), **se sugiere** radioterapia como una opción de manejo. **(Grado 2C, CHEST)(Categoría 2B, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó 1384 pacientes con CPCNP sometidos a resección pulmonar. Todos los pacientes tuvieron linfadenectomía mediastinal. De todos los pacientes sometidos a resección pulmonar el 3.39% tenía enfermedad microscópica residual postoperatoria. Treinta (2.16%) presentaron enfermedad residual microscópica extra-mucosa y 1.22% presentaron enfermedad residual microscópica en la mucosa. Diecisiete pacientes recibieron radioterapia adyuvante después de la cirugía y 2 pacientes fueron sometidos a neumonectomía completa sin administración de quimioterapia. La mediana de supervivencia para el grupo completo fue 22 meses. La probabilidad de supervivencia no se correlacionó con la administración de radioterapia adyuvante. Los autores de este estudio sugirieron que los pacientes con enfermedad residual microscópica con estadios I o II deberían ser sometidos a re-resección, de ser posible. En pacientes con compromiso ganglionar N2, no es recomendable la re-resección y la radioterapia es el tratamiento preferido para este grupo de pacientes (252).

12. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIA operados con márgenes positivos (R1, R2), **se recomienda** radioterapia y quimioterapia secuencial como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** A pesar de la poca evidencia del uso de radioterapia seguido de quimioterapia en pacientes con cirugías incompletas, los estudios descriptivos muestran beneficio de ésta en estadios tempranos. La guía Australiana de tratamiento de cáncer de pulmón no recomienda radioterapia posterior a una resección completa en pacientes con CPCNP EC II, debido a que un metaanálisis no demostró disminuir la supervivencia (266) y no menciona la eficacia de la misma cuando los márgenes quirúrgicos son positivos. En un estudio retrospectivo que incluyó 658 pacientes con cáncer de pulmón EC I - III operados de manera incompleta, 58 de ellos recibieron un tratamiento completo de radioterapia postoperatoria y a 35 de ellos se les administró quimioterapia secuencial. 94% de los pacientes tuvieron resección R1, el resto R2, la mediana de seguimiento fue de 22 meses y se obtuvieron los siguientes resultados: las tasas de SLR locorregional y a distancia a los 3 años fueron 82.1% y 52.9%, respectivamente; la mediana de SG fue de 23.8 meses y la SG a 3 años fue de 58.2% (267).

13. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB sometidos a radioterapia ablativa estereotáxica definitiva, **se sugiere** quimioterapia como una opción de manejo. **(Buena práctica clínica, CCA)(Categoría 2B, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La guía Australiana de tratamiento de cáncer de pulmón menciona que existe poca evidencia para recomendar el uso de quimioterapia asociado a radioterapia en pacientes con cáncer de pulmón EC I no operables. Un estudio retrospectivo que tuvo por objetivo evaluar los patrones de recurrencia y discutir el rol de la quimioterapia adyuvante después la radioterapia estereotáxica en pacientes con CPCNP, analizó 559 pacientes con CPCNP temprano tratados con radioterapia estereotáxica y 121 pacientes con estadios T2N0. La supervivencia global a 1 y 3 años fueron 88% y 70%, respectivamente, para los pacientes con enfermedad T2, comparado con 95% y 81%, respectivamente, para los pacientes T1 ( $p < 0.05$ ). La tasa de control local a 1 y 3 años fueron iguales para ambos grupos (98% y 91%, respectivamente). En pacientes T2, 21 (84%) presentaron recurrencia nodal o a distancia. La mediana de supervivencia de los pacientes con tumores T2N0 posterior a una recaída fue 11 meses. Estos resultados originaron la pregunta de si el tratamiento adyuvante debería ser considerado posterior a radioterapia estereotáxica en tumores grandes (268). Otro estudio retrospectivo evaluó 12414 pacientes con CPCNP temprano tratados con radioterapia estereotáxica (RET) seguido o no de quimioterapia. El 75.6% y el 25.4% fueron estadios clínicos I y II, respectivamente. El 73.6% de los pacientes recibió solo radioterapia estereotáxica y el 26.4% recibieron radioterapia estereotáxica seguida de quimioterapia. De los pacientes con estadio clínico I, el 83.5% recibió solo RET y el 16.5% RET seguido de quimioterapia. En pacientes con estadio clínico I la SG con la administración de solo RET fue de 26.2 meses comparado con 22.4 meses en pacientes que recibieron RET seguido de quimioterapia (HR 0.78,  $p < 0.001$ ). Sin embargo, en los pacientes con estadio clínico II si se observó beneficio significativo de RET asociado a quimioterapia adyuvante (269).

## B. Cáncer de pulmón de células no pequeñas temprano

### i. Tratamiento neoadyuvante

14. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, **se sugiere** terapia neoadyuvante con quimioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo fue realizado en 1800 pacientes y tuvo por objetivo comparar la supervivencia y la tasa de recurrencia entre 1740 pacientes con resección R0 con 60 pacientes con márgenes positivos R1. La recurrencia en el muñón se presentó en 43 pacientes, la incidencia acumulada a 5 años de recurrencias en el muñón en el grupo R0 y R1 fue 3.1% y 17.8%, respectivamente. Se observó una diferencia significativa en la tasa de recurrencia en el muñón entre ambos grupos. La SG fue significativamente menor en los pacientes con márgenes positivos y en pacientes con estadio clínico II ( $p = 0.014$ ). En pacientes con estadio clínico IIIA no se observó diferencia en la supervivencia global entre los pacientes con márgenes positivos y negativos. Este estudio muestra el pronóstico negativo de los márgenes positivos posterior a la cirugía y la necesidad de tratamiento sistémico previo (270). Un metanálisis de 15 estudios randomizados controlados que incluyó 2385 pacientes con CPCNP EC IB - IIIA mostró un beneficio significativo en la SG en pacientes que recibieron QT neoadyuvante basada en sales de platino (HR 0.87, IC 95% 0.78-0.96,  $p = 0.007$ ), una reducción del 13% en el riesgo relativo de muerte, estos hallazgos representan un beneficio absoluto del 5% en la mejora de la SG (40%-45%). La SLR y el tiempo a la recurrencia a distancia fue significativamente mejor en el grupo que recibió QT (HR 0.85, IC 95% 0.76-0.94,  $p = 0.002$  y HR 0.69, IC 95% 0.58-0.82,  $p < 0.0001$ ). El tiempo a la recurrencia locorregional fue mejor en el

grupo que recibió QT neoadyuvante, sin embargo esta diferencia no fue significativa (HR 0.88, IC 95% 0.44-1.07,  $p=0.20$ ) (221).

15. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, **se sugiere** terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en Cisplatino y radioterapia concurrente como una opción de manejo. **(Grado A, CCA)(Alta, ASCO)(Grado A, NCEC)(Recomendación, CCO)(Grado 1A, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los estudios de fase II demostraron la viabilidad de la resección después de quimiorradioterapia (QT/RT) concurrente con alentadoras tasas de supervivencia donde varios estudios randomizados han demostrado el beneficio de ésta al mejorar la SLP, sin lograr un impacto positivo en la SG. Un estudio fase III canonizó 558 pacientes con CPCNP EC IIIA y EC IIIB potencialmente resecables a QT de inducción en base a CDDP (55 mg/m<sup>2</sup>) días 1-4, 22-25, 43-46 y Etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>) días 1-4, 22-25, 43-46 seguido de QT/RT en base a Carboplatino (100 mg/m<sup>2</sup>) y Indefina (3 mg) días 1, 8, 15 y RT 45 Gy (2x1.5 Gy/día) días 1-5, 8-12, 15-19 (Brazo A) o QT de inducción (Brazo B), ambos grupos fueron sometidos a cirugía. La resección completa en el brazo A fue 98/264 (37%) y en el brazo B 84/260 (32%), la proporción de *downstaging* en el brazo A fue 45/98 (46%) y en el brazo B fue 24/84 (29%),  $p=0.02$ ; la respuesta patológica completa en el brazo A fue 60% y en el brazo B fue 20%  $p<0.0001$ , no se encontró diferencia en SLP (la mediana de SLP fue 9.5 m vs. 10.0 m, la SLP a 5 años 16% vs. 14%,  $p=0.87$ ) (271). Otro estudio randomizado que incluyó 1076 pacientes con CPCNP EC IIIA evaluó el efecto de la QT/RT vs. La QT neoadyuvante. La supervivencia a los 5 años fue de 39.2% para aquellos pacientes que recibieron QT/RT vs. 38.6% para aquellos que recibieron QT neoadyuvante, no encontrando diferencia significativa ( $p=0.7$ ). Sin embargo, la QT/RT neoadyuvante estuvo asociada a una baja enfermedad ganglionar residual (OR 0.75,  $p=0.02$ ) y a escasos hallazgos patológicos adversos como enfermedad ganglionar residual o márgenes positivos (OR 0.67,  $p=0.0023$ ), además la QT/RT neoadyuvante no incrementó la mortalidad postoperatoria dentro de los primeros 30 días, las tasas de readmisión ni las estancias hospitalarias largas (272).

16. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de sulcus superior EC III potencialmente resecables, **se recomienda** terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en Cisplatino y radioterapia concurrente como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II del grupo de Oncología del Suroeste (Estudio 9416) que incluyó 110 pacientes con CPCNP del sulcus superior T3-4, N0-1 recibieron 2 ciclos de Cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 29 y 36) y Etopósido (50 mg/m<sup>2</sup> días 1-5 y 29-33) concurrente con radioterapia (1.8 Gys día por 5 semanas, total 45 Gy) como neoadyuvancia y aquellos que mantuvieron enfermedad estable o respondieron al tratamiento fueron operados. Noventa y cinco pacientes fueron sometidos a cirugía, 88 (80%) sometidos a toracotomía, 2 (1.8%) murieron en el postoperatorio, 83 (76%) tuvieron resección completa y 61 (56%) pacientes alcanzaron respuesta patológica completa o enfermedad microscópica. La SG a los 5 años fue 44% para todos los pacientes y 54% para los pacientes que fueron sometidos a

resección completa. Los que alcanzaron respuesta patológica completa tuvieron una mejor SG que los que tuvieron enfermedad residual ( $p=0.02$ ) (273). Otro estudio fase II de 107 pacientes con CPCNP (48% de los pacientes tuvieron histología de células escamosas, 44% adenocarcinoma y 14% células grandes) del sulcus superior o tumor de Pancoast EC IIB y III, recibieron quimioterapia y radioterapia concurrente como terapia de inducción en base a Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> días 1 - 5 y 29 - 33 y Etopósido 50 mg/m<sup>2</sup> días 1 - 5 y 29 - 33 y 45 Gy de RT, a las 4 - 6 semanas de culminada la QT/RT concurrente fueron operados y aquellos pacientes técnicamente irresecables recibieron 1 ciclo más de QT y 1 boost de 20—25 Gy. Setenta y dos (67%) pacientes fueron sometidos a toracotomía (21 a neumonectomía, 45 a lobectomía y 5 a bilobectomía) y 71 pacientes tuvieron resección completa; a los 3 meses de la cirugía 5 pacientes murieron. Treinta y nueve por ciento de los pacientes alcanzaron respuesta patológica completa o enfermedad microscópica. La mediana de seguimiento fue 22.3 meses, la SG para todos los pacientes con intención a tratar a los 2 y 3 años fue 55% y 40%, respectivamente; para los 71 pacientes con resección completa, la SG fue 62% y 51% a los 2 y 3 años; y para los 36 pacientes que no fueron sometidos a cirugía la SG a los 2 y 3 años fue 41% y 16%, respectivamente. En el análisis multivariado la resección y la necrosis tumoral > 50% fueron los 2 factores predictivos asociados a riesgo de muerte (HR 0.50 y HR 0.48,  $p=0.006$  y  $p=0.038$ , respectivamente) (274).

## ii. Tratamiento locorregional

17. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III resecable, **se recomienda** resección tumoral más disección ganglionar mediastinal. **(Grado B, CCA)(Grado 1B, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de 11 estudios randomizados controlados con los objetivos de determinar si la resección tumoral en comparación con el tratamiento no quirúrgico disminuye la mortalidad específica en pacientes con EC I - IIIA y comparar la eficacia de los diferentes abordajes quirúrgicos. En un análisis agrupado de tres ensayos que incluyeron 848 pacientes, la SG a los 4 años fue superior en pacientes sometidos a resección tumoral más disección ganglionar mediastinal en comparación a aquellos sometidos a muestreo sistemático de ganglios mediastínicos (HR 0.78, IC 95% 0.65-0.93) (275). Otra revisión sistemática y metanálisis de 6 estudios randomizados controlados que incluyeron 1791 pacientes, evaluaron la SG, la tasa recurrencia local, la tasa de metástasis a distancia y la tasa de complicaciones de la disección ganglionar mediastinal vs. el muestreo sistemático de ganglios mediastínicos en pacientes con CPCNP EC I - EC IIIA. Al comparar ambos abordajes quirúrgicos no se encontraron diferencias significativas en SG (HR 0.77, IC 95% 0.55-1.08,  $p=0.13$ ), en la tasa de recurrencia local (RR = 0.93, IC 95% 0.68-1.28,  $p=0.67$ ), ni en la tasa de metástasis a distancia (RR=0.88, IC 95% 0.74-1.04,  $p=0.15$ ), la tasa de complicaciones también fue similar (RR=1.10, IC 95% 0.67-1.79,  $p=0.72$ ) (254). Sin embargo, este análisis tuvo una alta proporción de pacientes en EC I debido a la inclusión del ensayo ACOSOG Z0030 (246), por tanto, esta podría ser una razón de no encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos abordajes quirúrgicos en este último estudio.

18. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III con tumor resecable posterior a terapia neoadyuvante, **se recomienda** resección tumoral más disección ganglionar mediastinal. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II incluyó 126 pacientes con CPCNP EC III (EC IIIA 75 pacientes y EC IIIB 51 pacientes) sometidos a cirugía posterior a terapia neoadyuvante con QT/RT concurrente basado en sales de platino. De los 126 pacientes, 107 (85% de IIIA y 80% de IIIB) fueron operados con respuesta completa o parcial. La mediana de SG para los pacientes con EC IIIA fue de 13 meses y EC IIIB 17 meses, la SG a 3 años para los pacientes con EC IIIA (75/126) fue de 27% y para los pacientes con EC IIIB (51/126) fue 24%. La mediana de SG de los 107 pacientes operados fue de 15 meses y la SG a 2 y 3 años fue 42% y 29%, respectivamente. La mediana de SG en los pacientes operados con ganglios mediastinales negativos fue de 30 meses y la SG a los 3 años de 44% y la mediana de SG en los pacientes operados con ganglios mediastinales positivos fue de 10 meses y la SG a los 3 años de 18% (276).

19. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III irresecable, **se recomienda** tratamiento definitivo con quimioterapia basada en Cisplatino y radioterapia concurrente. **(Grado A, CCA)(Recomendación, CCO)(Categoría 1, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un metaanálisis de 22 estudios aleatorizados controlados que incluyó 3033 pacientes con CPCNP localmente avanzado fueron randomizados a recibir RT sola o QT/RT concurrente o secuencial. Una variedad de regímenes de quimioterapia fueron usados (Cisplatino, agentes alquilantes en combinación con Metotrexato, alcaloides de la vinca, Etopósido u otros basados en Doxorubicina). Los resultados mostraron una reducción del 10% del riesgo de muerte (HR 0.90,  $p=0.006$ ) y un beneficio absoluto del 3% a los 2 años y del 2% a los 5 años; los regímenes basados en Cisplatino proveen un beneficio en SG (HR 0.87,  $p=0.005$ ) con un beneficio absoluto de 4% a los 2 años y de 2% a los 5 años (277). Un metaanálisis (MAC3-LC) con 9 estudios aleatorizados controlados que incluyó 1764 pacientes con CPCNP, fueron randomizados a recibir QT/RT con regímenes basados en Cisplatino, Carboplatino o RT sola. El uso de QT/RT se asoció a una mejora en la SG (HR 0.89, IC 95% 0.81-0.98,  $p=0.02$ ) comparado con RT sola que corresponde a un beneficio absoluto de 4% a los 2 años (278). Un metaanálisis con 19 estudios randomizados de QT/RT concurrente vs. RT sola, incluyeron 2728 pacientes con CPCNP localmente avanzado. Dieciséis estudios utilizaron regímenes basados en Cisplatino; la adición de quimioterapia a la radioterapia redujo significativamente el riesgo de muerte (HR 0.71, IC 95% 0.64-0.80), que corresponde a un beneficio absoluto de 8% a 2 años. Además, 5 estudios con 937 pacientes compararon la administración de QT/RT concurrente vs. Secuencial; se encontró un beneficio significativo en SG para el tratamiento concurrente (HR 0.74, IC 95% 0.62-0.89), en sobrevida a los 2 años (RR 0.87, IC 95% 0.78-0.97) y un beneficio absoluto del 10% a 2 años. Todos los estudios analizados usaron regímenes basados en Cisplatino y una dosis diaria de RT (279).

20. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III (N2, N3) sintomático, estado funcional 3-4, con comorbilidades o no candidatos a tratamiento con

intención curativa, **se recomienda** radioterapia paliativa. **(Grado 1C, CHEST)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El beneficio de RT incluye paliación de los síntomas relacionados al tumor, control local y posibilidad de beneficio en sobrevida. El uso de RT sola en pacientes con EC III, resulta en una mediana de sobrevida de 10 meses y una tasa de sobrevida a 5 años de aproximadamente 5% (280–283). Un estudio randomizado estratificado según edad, histología, duración de la enfermedad y estado funcional; sugiere que RT (40 a 50 Gy) provee un modesto, pero significativo beneficio en sobrevida al año comparado como solo observación (18.2% vs. 13.9%,  $p=0.05$ ) y una mediana de sobrevida de 142 días vs. 112 días, respectivamente (284). Un estudio fase 3 investigó si la eficacia del hipofraccionamiento torácico es comparable con la RT estándar en el CPCNP localmente avanzado EC III o EC IV. Los criterios de inclusión fueron irreseccabilidad, enfermedad extensa para RT curativa, síntomas por compresión torácica o tumor central con riesgo de obstrucción de vía aérea. Se randomizaron 3 brazos: A (17 Gy en 2 fracciones,  $n=146$ ), B (42 Gy en 15 fracciones,  $n=145$ ) y C (50 Gy en 25 fracciones,  $n=130$ ). El Cuestionario de Calidad de Vida (QLQ)-C30 y el módulo EORTC QLQ, específico para el cáncer de pulmón (LC13) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, fueron utilizados para investigar el alivio de los síntomas de la vía aérea y los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Los pacientes fueron observados por un mínimo de 3 años. La CVRS y el alivio de los síntomas fueron equivalentes en todos los brazos. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los brazos A, B y C, con una supervivencia media de 8.2, 7.0 y 6.8 meses, respectivamente. Los autores concluyen que el uso de RT de cursos cortos también es útil como paliación de síntomas torácicos (disfagia, hemoptisis o disnea debido a obstrucción de vía aérea) en pacientes que no son candidatos a terapia más agresiva (285). Un estudio retrospectivo de una sola institución, evaluó 232 pacientes con CPCNP y no pequeñas. Se administró 2 fracciones de 8.5 Gy (34%) seguido de 10 fracciones de 3 Gy o un régimen equivalente (30%, dosis equivalente en fracciones de 2 Gy (DEQ 2) cerca de 33 Gy), la dosis más elevada de DEQ 2 fue de 45 Gy. La sobrevida global fue significativamente más corta con el régimen DEQ 2 < 33 Gy (mediana de 2.5 meses comparado con 5 y 7.5 meses con DEQ 2 cerca de 33 Gy y 45 Gy, respectivamente). La sobrevida a 2 años fue 0%, 7% y 11%, respectivamente. En 128 pacientes de pronóstico menos desfavorable, la mediana de sobrevida fue similar para los diferentes niveles de dosis (mediana de 6-8.3 meses) con una sobrevida global a 2 años de 0%, 10% y 13%, respectivamente. La radioterapia es una alternativa de manejo para este grupo de pacientes, observando un mayor beneficio en la sobrevida con altas dosis de DEQ 2; sin embargo son necesarios estudios randomizados para precisar su rol en este escenario y los esquemas a utilizar (286).

### iii. Tratamiento adyuvante

21. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III operados (R0), **se recomienda** quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino. **(Grado A, CCA) (Intermedio, ASCO) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III IALT, incluyó 1867 pacientes con CPCNP operados (EC I: 36.5%, EC II: 24.2% y EC III: 39.3%), se randomizaron a recibir quimioterapia adyuvante en base a combinaciones con sales de platinos vs. observación. Luego de una

mediana de seguimiento de 56 meses, los pacientes asignados a quimioterapia adyuvante tuvieron mejor tasa de sobrevida que el grupo que pasó a observación luego de la cirugía (44.5% vs. 40.4% a los 5 años, HR 0.86, IC 95% 0.76-0.98,  $p < 0.03$ ) y mejor tasa de SLE (39.4% vs. 34.3% a los 5 años, HR 0.83, IC 95% 0.74 - 0.94,  $p < 0.003$ ) (287). El estudio fase III ANITA, evaluó 840 pacientes con CPCNP EC IB y IIIA operados que fueron randomizados a recibir quimioterapia adyuvante basada en sales de platinos (4 ciclos) vs. Observación. Se encontró una SG a 5 años significativamente mayor en el grupo de quimioterapia adyuvante (HR 0.8,  $p = 0.017$ ), lo cual representó un beneficio absoluto de 8.6% en SG a 5 años y de 8.4% a 7 años. Sin embargo, no se encontró beneficio de la administración de quimioterapia adyuvante en estadios clínicos IB (HR 1.1, IC 95% 0.76-1.57) y II (HR 0.7, IC 95% 0.49-1.03) (260). Además, el estudio fase III CALGB 9633, tras una mediana de seguimiento de 74 meses, encontró un beneficio en la SG (HR 0.69, IC 95% 0.48 - 0.99,  $p = 0.043$ ) en pacientes con CPCNP EC I y II con tumores mayor de 4 cm que recibieron quimioterapia adyuvante en base a 4 ciclos de Paclitaxel/Carboplatino cada 3 semanas (262). Uno de los primeros metaanálisis que incluyó 34 estudios y 8447 pacientes con CPCNP operados, encontró un beneficio en la SG en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante luego de la cirugía sobre los que no recibieron (HR 0.86, IC 95% 0.81-0.92,  $p < 0.0001$ ) con un incremento absoluto de 4% a los 5 años. En pacientes con EC II (1291 pacientes) se reportó un beneficio absoluto del 5% a los 5 años al usar quimioterapia adyuvante basada en platino (288). Éstos resultados fueron confirmados en el metanálisis LACE que incluyó 4584 pacientes, de ellos 1616 pacientes con EC II, tras una mediana de seguimiento de 5.1 años, que recibieron quimioterapia adyuvante alcanzaron un beneficio absoluto en la SG de 5.4%, mientras los pacientes con EC II un 10% con un HR 0.83 (265). Una cohorte del metanálisis LACE que incluyó pacientes EC III que recibieron quimioterapia adyuvante en base a Cisplatino/Vinorelbina encontró una mejora del 14.7% en la SG a los 5 años con un HR 0.66 (IC 95%, 0.53 - 0.83) (289). De esta manera podemos concluir que muchos estudios han confirmado el beneficio de la quimioterapia adyuvante en CPCNP EC II y III.

22. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIIA (N2 encontrado en forma incidental) operados (R0), **se recomienda** quimioterapia y radioterapia secuencial adyuvante. **(Grado 2C, CHEST) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El uso de radioterapia adicional en pacientes con CPCNP estadio clínico IIIA (N2) en los pacientes que van a recibir quimioterapia adyuvante, permanece controversial. Un metanálisis de los estudios más relevantes que evaluaron pacientes con CPCNP estadio clínico IIIA (N2) fueron sometidos a resección quirúrgica seguido de tratamiento adyuvante con solo quimioterapia o recibieron quimioterapia adyuvante seguido de radioterapia postoperatoria, demostró que la radioterapia secuencial brindó mayor SG comparado con solo quimioterapia (HR 0.87,  $p = 0.006$ ). Desafortunadamente, no se mostró una diferencia significativa entre la sobrevida libre de enfermedad en los grupos tratados (HR 0.91,  $p = 0.7$ ). Además, se realizó un análisis de subgrupo de dos estudios randomizados controlados ( $n = 172$ ), el cual confirma que la adición de radioterapia no presenta beneficio en SG (HR 0.72,  $p = 0.094$ ) ni en SLE (HR 1.45,  $p = 0.047$ ). En conclusión, comparado con solo quimioterapia adyuvante, la administración adicional de radioterapia adyuvante beneficia en SG más no en SLE (290). La GPC Cáncer de Pulmón del Colegio Americano de Cirujanos de Tórax (CHEST), recomienda quimioterapia seguido de radioterapia adyuvante en pacientes con compromiso ganglionar N2 encontrado de forma incidental durante una cirugía de resección completa y recalca que el uso de quimiorradioterapia concurrente adyuvante solo se debe contemplar en el ámbito de estudios clínicos.

23. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC IIIA (T4, N0-1) expuestos a tratamiento neoadyuvante y operados (R0), **se recomienda** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo de 110 pacientes con CPCNP T3N0M0 (n=94) y T4N0M0 (n=16), evaluó el impacto en sobrevida de la quimiorradioterapia concurrente (n=47) con una dosis alta de RT (5940 cogí) vs. Solo RT neoadyuvante (n=21), RT adyuvante (n=19), solo cirugía (n=17), quimioterapia adyuvante (n=2), quimiorradioterapia adyuvante (n=2) o solo braquiterapia (n=2). Todas las operaciones fueron realizadas por toracotomía. Los pacientes que reciben radiación a dosis alta concurrente con quimioterapia se manejaron mediante un protocolo estricto de observación postoperatoria. La sobrevida a 5 años, 10 años y la mediana fueron de 61%, 50% y 90 meses, respectivamente en el grupo quimiorradioterapia. En cambio, el grupo solo cirugía sin neoadyuvancia tuvo un incremento en el riesgo de muerte (HR 2.6, IC 95% 1.62 -4.18, p=0.001). Luego de ajustar las potenciales variables de confusión, el grupo solo cirugía permaneció con un aumento del riesgo de muerte (HR 2.81, IC 95% 1.45-5.44, p=0.002). Los autores concluyen que el tratamiento agresivo con quimiorradioterapia de inducción en T3 y T4 invasivo con ganglios negativos podría prolongar la sobrevida de forma significativa (291). Un estudio fase 3 randomizado enroló a 232 pacientes con CPCNP EC IIIA (N2) de 23 centros especializados. Se asignaron dos grupos con canonización 1:1 a quimiorradioterapia secuencial (117), 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia 44 Gy en 22 fracciones en 3 semanas, y el grupo control con solo quimioterapia neoadyuvante (115). Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía y RT post cirugía en el grupo quimioterapia si la resección fue R1/R2 o por decisión del investigador según compromiso ganglionar; el resto solo observación. El objetivo primario era sobrevida libre de eventos (desde la randomización hasta recurrencia, progresión, segundas neoplasias o muerte), el análisis fue por intención a tratar y la mediana de seguimiento fue de 52.4 meses. La tasa de resección R0 fue 91% (n=90) en el grupo quimiorradioterapia y 81% (n=63) en el grupo QT. La mediana de sobrevida libre de eventos fue similar en los dos grupos (HR 1.1, p=0.67), 12.8 meses (IC 95% 9.7-22.9) y 11.6 meses (IC 95% 8.4-15.2), respectivamente. La mediana de SG fue 37.1 meses (IC 95% 22.6-50) con RT comparado con 26.2 meses (19.9-52.1) en el grupo control con un HR 1.0 y sin diferencias estadísticas según el análisis de subgrupos. Una análisis por protocolo se realizó en los pacientes R0 que recibieron RT luego de cirugía, mostrando no diferencias significativas entre los grupos (22.0 vs. 15.4 meses, HR 1.1m p=0.59). La toxicidad post QT se reportó en la mayoría de los pacientes, pero el 91% logró completar al menos 3 ciclos de QT. La toxicidad post RT fue disfagia grado 3 en el 7% y 3 pacientes del grupo control fallecieron dentro de los 30 días post cirugía. Los autores concluyen que la RT post cirugía no brinda ningún beneficio y que la quimioterapia neoadyuvante combinada con una modalidad local de tratamiento única es adecuada en pacientes con CPCNP resecable EC IIIA (N2)(292). Un estudio fase 2 evaluó la eficacia y toxicidad del tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía en pacientes EC IIIB técnicamente operables. 46 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante con Cisplatino y Docetaxel inmediatamente seguido de RT con boost acelerado concomitante (44 Gy en 22 fracciones) y cirugía. El objetivo primario fue sobrevida libre de eventos (muerte por cualquier causa o progresión local o a distancia) a los 12 meses y el análisis de la eficacia se realizó por intención a tratar. 13 (28%) pacientes eran N3 y 36 (78%) T4. Las principales toxicidades con quimioterapia fueron neutropenia grado 3 ó 4 (25, 54%) y neutropenia febril (9, 20%); con RT fue esofagitis (10, 29%). La resección R0 se logró en 27 pacientes y el downstaging mediastinal se observó en 11 de 28 pacientes con compromiso ganglionar linfático durante el enrolamiento. La sobrevida libre de eventos fue 54% (IC 95% 39-67). Luego de una mediana de seguimiento de 58 meses, la mediana de SG fue 29 meses (IC 95% 16.1-NA) y una SG a 1, 3 y 5 años de

67%, 47% y 40%, respectivamente. Los autores concluyen que pacientes seleccionados con CPCNP EC IIIB se podrían beneficiar de cirugía luego de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante (293).

24. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III A, EC IIIB con márgenes positivos (R1, R2), **se recomienda** quimiorradioterapia concurrente o secuencial como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo seleccionó dos cohortes de pacientes con cáncer de pulmón no metastásico que fueron sometidos al menos a lobectomía seguido de quimioterapia y radioterapia. La cohorte 1 incluyó pacientes con resección completa (R0) y pN2, mientras que la cohorte 2 incluyó pacientes con resección R1-2 independiente del estado ganglionar. Un total de 747 pacientes en la cohorte 1 y 277 pacientes en la cohorte 2, fueron incluidos; con una mediana de seguimiento de 32.8 y 27.9 meses, respectivamente. La mediana de SG fue 58.8 meses para pacientes que recibieron cirugía seguido de radioterapia vs. 40.4 meses para pacientes que recibieron quimiorradioterapia concurrente ( $p < 0.001$ ). Para la cohorte 2, la mediana de SG fue 42.6 meses para pacientes que recibieron cirugía seguido de radioterapia vs. 38.5 meses para los pacientes que recibieron quimiorradioterapia ( $p = 0.42$ ). Cirugía seguido de radioterapia permaneció asociado con una mejora en la SG comparado con quimiorradioterapia en la cohorte 1 (HR 1.35,  $p = 0.01$ ), y no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre ambos tratamientos en la cohorte 2 (HR 1.35,  $P = 0.19$ ). En conclusión, los pacientes con CPCNP sometidos a resección R0 y que presentan compromiso ganglionar N2 tienen mejores resultados cuando la quimioterapia adyuvante es administrada antes, en lugar de concurrente con radioterapia. En pacientes con márgenes positivos después de la cirugía, no hay una clara asociación entre el tratamiento secuencial y la sobrevida (294).

25. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III (N2, N3) con respuesta completa después de tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia concurrente, **no se recomienda** irradiación craneal profiláctica. **(Grado 2C, CHEST) (Fuerte en contra)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III que incluyó 356 pacientes con CPCNP EC III sin progresión de enfermedad luego de tratamiento quirúrgico, radioterapia o quimiorradioterapia de inicio fueron randomizados a irradiación craneal profiláctica (ICP, 30 Gy en 15 fracciones) vs. observación. La SG a 1 año en los pacientes que recibieron ICP fue 75.6% v.s 76.9% para lo que solo se observaron ( $p = 0.86$ ) y la SLP a 1 año para los que recibieron ICP fue 56.4% vs 51.2% para los que no recibieron ( $p = 0.11$ ). El HR para observación vs. ICP fue 1.03 (IC 95%, 0.77 - 1.36). Las tasas de metástasis cerebral a 1 año fueron diferentes en ambos grupos: 7.7% vs. 18% para ICP vs. observación con  $p = 0.004$  y los pacientes que no recibieron ICP tuvieron 2.52 veces más riesgo de desarrollar metástasis cerebral (OR 2.52, IC 95% 1.32 - 4.80). Por tanto en pacientes con CPCNP EC III sin progresión de enfermedad luego de terapia de inducción, la ICP disminuye las tasas de metástasis cerebral pero no mejora la SLP ni la SG (295).

### C. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico

#### i. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

##### a. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes.

26. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes e independiente de la expresión de PD-L1, **se recomienda** Pembrolizumab/Pemetrexed/Cisplatino o Carboplatino como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Pembrolizumab es un inhibidor del receptor PD-L1, la evaluación de los niveles de expresión PD-L1 se requiera antes de la prescripción de Pembrolizumab como primera línea de tratamiento cuando es utilizado como monoterapia. El uso de la combinación de Pembrolizumab/Carboplatino/Pemetrexed en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso o NOS es basado en 2 estudios fase 3 y fase 2 (Keynote-189, Keynote-021) que permitieron la aprobación por FDA (KEYNOTE-021). Esta combinación, está recomendada en pacientes sin mutaciones sensibilizantes y no se requiere la evaluación de la expresión de PD-L1. El estudio fase 3 Keynote-189 evaluó 616 pacientes con CPCNP no escamoso sin mutaciones sensibilizantes del EGFR y ALK no expuestos a tratamiento previo para enfermedad metastásica a recibir Pemetrexed y quimioterapia basada en platino (Cisplatino/Carboplatino) más Pembrolizumab 200 mg o placebo cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por Pembrolizumab o placebo hasta un total de 35 ciclos más Pemetrexed mantenimiento; se permitió el paso de pacientes a recibir Pembrolizumab monoterapia en pacientes del grupo placebo. Después de una mediana de seguimiento de 10.5 meses, la sobrevida estimada a 1 año fue 69.2% en el grupo de Pembrolizumab vs. 49.4% en el grupo de placebo (HR 0.49, p<0.001). El beneficio en sobrevida global se evidenció con todos los niveles de expresión de PD-L1. La mediana de SLP fue 8.8 meses en el grupo de Pembrolizumab y 4.9 meses en el grupo placebo (HR 0.52, p<0.001). Los eventos adversos grado 3 o mayor se presentó en 67.2% de los pacientes en grupo de Pembrolizumab y 65.8% en el grupo placebo (296).

27. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y con alta expresión de PD-L1 (TPS≥ 50%), **se recomienda** Pembrolizumab como una opción de manejo. **(Alta, ASCO) (Categoría 1, NCCN) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Pembrolizumab es un inhibidor del receptor de PD-L1. La evaluación de la expresión de PD-L1 es requerido para la indicación de Pembrolizumab como monoterapia en primera línea en pacientes con CPCNP tipo escamoso o no escamoso (debiendo ser la expresión de PD-L1 ≥ 50% y no evidenciarse mutaciones sensibilizantes). La indicación de Pembrolizumab monoterapia en primera línea está basado en el estudio fase III KEYNOTE-024, que compara Pembrolizumab vs. quimioterapia basada en platino. La FDA aprobó Pembrolizumab monoterapia como primera línea de tratamiento basado en este estudio. El estudio fase III KEYNOTE-024 evaluó pacientes con cáncer de pulmón de células

no pequeñas avanzado previamente no tratados con expresión de PD-L1 mayor igual de 50% y sin evidencia de mutación sensibilizantes del EGFR y ALK. Los pacientes fueron randomizados a recibir Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas o quimioterapia basada en platinos, se permitió Crossover del brazo asignado a recibir quimioterapia a Pembrolizumab a la evidencia de progresión de enfermedad. La mediana de sobrevida libre de progresión fue 10.3 meses en el brazo de Pembrolizumab y 6 meses en el grupo de quimioterapia (HR 0.5,  $p < 0.001$ ). La SG a 6 meses fue 80.2% en el grupo de Pembrolizumab vs. 72.4% en el grupo de quimioterapia (HR 0.6,  $p = 0.005$ ). La tasa de respuesta fue alta en el brazo de Pembrolizumab que en el brazo de quimioterapia (44.8% vs. 27.8%), la mediana de duración de la respuesta fue mayor no alcanzada en el brazo de Pembrolizumab y 6.3 meses en el brazo de quimioterapia; los eventos adversos relacionados al tratamiento de cualquier grado fueron menos frecuentes (73.4% vs. 90%), así como los eventos adversos grados 3, 4 ó 5 (26.6% vs. 53.3%) (297).

28. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo escamoso metastásico sin mutaciones sensibilizantes e independiente de la expresión de PD-L1, **se recomienda** Pembrolizumab/Carboplatino/ Paclitaxel como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** Bevacizumab asociado a quimioterapia Carboplatino/Pemetrexed es una opción recomendada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso o NOS sin mutaciones sensibilizantes, ni rearrreglos ALK y ROS con expresión PD-L1 menor de 50% o desconocido y ECOG 0-1. Un estudio fase II que asocio Bevacizumab con Pemetrexed y Carboplatino seguido de mantenimiento con Pemetrexed y Bevacizumab en 50 pacientes con CPCNP no escamoso avanzados nuevos para tratamiento con una mediana de seguimiento de 13 meses mostró que 30 (60%) completó 6 o más ciclos de tratamiento y 9 (18%) completó 18 o más ciclos de tratamiento. Entre los 49 pacientes con respuesta evaluable, la tasa de respuesta objetiva fue 55%. La mediana de SLP y SG fue 7.8 meses y 14.1 meses, respectivamente. La toxicidad hematológica grado 3/4 fue anemia moderada (6%), neutropenia (4%) y trombocitopenia (8%). La toxicidad no hematológica grado 3/4 fue proteinuria (2%), trombosis venosa (2%), trombosis arterial (2%), fatiga (8%), infección (8%), nefrotoxicidad (2%) y diverticulitis (6%). No se presentaron eventos hemorrágicos grado 3 o mayores o hipertensión arterial (291). Un estudio fase III evaluó 939 pacientes con CPCNP no escamoso previamente no tratados con estadios clínicos IIIB o IV que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> o Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> combinado con Carboplatino 6 AUC y Bevacizumab 15 mg cada 3 semanas hasta por 4 ciclos seguido de mantenimiento con Pemetrexed más Bevacizumab (para el grupo de Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab) o Bevacizumab (para el grupo de Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab). El grupo que recibió Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab vs. Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab presentó similar sobrevida global (HR 1,  $p = 0.94$ ) (12.6 m vs. 13.4 m), una mejor sobrevida libre de progresión (6 m vs. 0.56 m, HR 0.83,  $p = 0.012$ ). La tasa de respuesta global fue 34.1% vs. 33% y la tasa de control de enfermedad fue 65.9% vs. 69.8%. Respecto a la toxicidad, la anemia grado 3-4 (14.5% vs. 2.7%), trombocitopenia (23.3% vs. 5.6%) y fatiga (10.9% vs. 5%) fue más frecuente en el grupo de Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab, y significativamente mayor neutropenia grado 3 ó 4 (40.6% vs. 25.8%), neutropenia febril (4.1% vs. 1.4%), neuropatía sensorial (4.1% vs. 0%) y alopecia grado 1 ó 2, 36.8% vs. 6.6% en el grupo de Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab. En conclusión, la combinación de Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab comparado con Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab no mejoró la sobrevida global, pero sí muestra un beneficio en la sobrevida libre de progresión (292).

29. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes no aptos para inmunoterapia, **se recomienda** Bevacizumab/Pemetrexed/Cisplatino o Carboplatino como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Bevacizumab asociado a quimioterapia Carboplatino/Pemetrexed es una opción recomendada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso o NOS sin mutaciones sensibilizantes, ni rearrreglos ALK y ROS con expresión PD-L1 menor de 50% o desconocido y ECOG 0-1. Un estudio fase II que asocio Bevacizumab con Pemetrexed y Carboplatino seguido de mantenimiento con Pemetrexed y Bevacizumab en 50 pacientes con CPCNP no escamoso avanzados nuevos para tratamiento con una mediana de seguimiento de 13 meses mostró que 30 (60%) completó 6 o más ciclos de tratamiento y 9 (18%) completó 18 o más ciclos de tratamiento. Entre los 49 pacientes con respuesta evaluable, la tasa de respuesta objetiva fue 55%. La mediana de SLP y SG fue 7.8 meses y 14.1 meses, respectivamente. La toxicidad hematológica grado 3/4 fue anemia moderada (6%), neutropenia (4%) y trombocitopenia (8%). La toxicidad no hematológica grado 3/4 fue proteinuria (2%), trombosis venosa (2%), trombosis arterial (2%), fatiga (8%), infección (8%), nefrotoxicidad (2%) y diverticulitis (6%). No se presentaron eventos hemorrágicos grado 3 o mayores o hipertensión arterial (298). Un estudio fase III evaluó 939 pacientes con CPCNP no escamoso previamente no tratados con estadios clínicos IIIB o IV que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> o Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> combinado con Carboplatino 6 AUC y Bevacizumab 15 mg cada 3 semanas hasta por 4 ciclos seguido de mantenimiento con Pemetrexed más Bevacizumab (para el grupo de Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab) o Bevacizumab (para el grupo de Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab). El grupo que recibió Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab vs. Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab presentó similar sobrevida global (HR 1, p=0.94) (12.6 m vs. 13.4 m), una mejor sobrevida libre de progresión (6 m vs. 0.56 m, HR 0.83, p=0.012). La tasa de respuesta global fue 34.1% vs. 33% y la tasa de control de enfermedad fue 65.9% vs. 69.8%. Respecto a la toxicidad, la anemia grado 3-4 (14.5% vs. 2.7%), trombocitopenia (23.3% vs. 5.6%) y fatiga (10.9% vs. 5%) fue más frecuente en el grupo de Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab, y significativamente mayor neutropenia grado 3 ó 4 (40.6% vs. 25.8%), neutropenia febril (4.1% vs. 1.4%), neuropatía sensorial (4.1% vs. 0%) y alopecia grado 1 ó 2, 36.8% vs. 6.6% en el grupo de Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab. En conclusión, la combinación de Pemetrexed, Carboplatino y Bevacizumab comparado con Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab no mejoró la sobrevida global, pero sí muestra un beneficio en la sobrevida libre de progresión (299).

30. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes no aptos para inmunoterapia, **se recomienda** Bevacizumab/Carboplatino/Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado B, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti factor de crecimiento epidérmico vascular (VEGF) que en el año 2006 fue aprobado por la FDA en pacientes con

cáncer de pulmón no escamoso irreseccable, localmente avanzado, recurrente o metastásico. El estudio fase III (ECOG 4599) aleatorizó 878 pacientes con CPCNP EC IIIB o IV a recibir quimioterapia con Paclitaxel y Carboplatino (444) o Paclitaxel, Carboplatino y Bevacizumab (434). La quimioterapia fue administrada cada 3 semanas por 3 ciclos y Bevacizumab fue administrado cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad intolerable. La mediana de supervivencia fue 12.3 meses en el grupo asignado a quimioterapia más Bevacizumab comparado con 10.3 meses en el grupo asignado a solo quimioterapia (HR 0.79,  $p=0.003$ ). La mediana de supervivencia libre de progresión en los dos grupos fue 6.2 y 4.5 meses, respectivamente (HR 0.66,  $p<0.001$ ), con tasas de respuesta de 35% y 15% ( $p<0.001$ ). La tasa de sangrado clínicamente significativo fueron 4.4% y 0.7%, respectivamente ( $p<0.001$ ). Se presentaron 15 muertes relacionadas a quimioterapia y Bevacizumab, incluyendo 5 hemorragias pulmonares. La conclusión fue que la adición de Bevacizumab a Paclitaxel más Carboplatino en el tratamiento del CPCNP mejora significativamente la supervivencia con mayor riesgo de muertes relacionadas al tratamiento (300). La guía NCCN menciona que los pacientes tributarios a recibir Bevacizumab con quimioterapia deben cumplir los siguientes criterios: presentar un CPCNP no escamoso y no tener historia reciente de hemoptisis.

31. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes no aptos para inmunoterapia, **se recomienda** Cisplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. **(Grado B, CCA) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II GFPC 07-01 evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de Pemetrexed y Cisplatino como primera línea de tratamiento en CPCNP avanzado con metástasis cerebral asintomática inoperable. Cuarenta y tres pacientes recibieron Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. RT Holo craneal fue administrada a la progresión o al completar la quimioterapia. La tasa de respuesta cerebral, extracerebral y global en pacientes con intención a tratar fueron 41.9%, 34.9% y 34.9%, respectivamente. La mediana de supervivencia global y el tiempo a la progresión fueron 7.4 meses y 4 meses, respectivamente. Los efectos tóxicos hematológicos grado 3-4 fueron neutropenia en 11 pacientes (presentó neutropenia febril 1) y anemia en 6 pacientes. Los efectos tóxicos no hematológicos fueron infección urinaria grado 2 en 1 paciente y neumonía grado 3 en 1 paciente (301). El estudio fase III que comparó Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> día 1 vs. Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas hasta por 6 ciclos de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado no expuestos a quimioterapia previa, mostró no inferioridad de la combinación de Cisplatino y Pemetrexed frente a Cisplatino/Gemcitabina (mediana de SG 10.3 meses vs. 10.3 meses, HR 0.94, IC 95% 0.84-1.05). La supervivencia global fue superior en el grupo de Cisplatino/Pemetrexed en pacientes con histología de adenocarcinoma (12.6 meses vs. 10.9 meses, respectivamente) y en pacientes con histología de células grandes (10.4 meses vs. 6.7 meses, respectivamente). En contraste, en pacientes con histología escamosa, la combinación de Gemcitabina/Cisplatino fue superior (10.8 vs. 9.4 meses, respectivamente). En el grupo que recibió Cisplatino/ Pemetrexed, las tasas de neutropenia grado 3-4, anemia y trombocitopenia ( $p=0.001$ ), neutropenia febril ( $p=0.002$ ) y alopecia ( $p<0.001$ ) fueron significativamente menores, mientras que la náusea grado 3-4 fueron más frecuentes ( $p=0.004$ ) (302).

32. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes no aptos para

inmunoterapia, **se recomienda** Carboplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II que incluyó 80 pacientes con CPCNP de tipo no escamoso EC III y EC IV buscó determinar la eficacia y toxicidad de 2 regímenes basados en Pemetrexed en pacientes vírgenes de tratamiento. 41 pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> más Oxaliplatino 120 mg/m<sup>2</sup> (PemOx) y 39 pacientes recibieron Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> más Carboplatino 6 AUC (PemCb), todas las drogas fueron administradas en el día 1 y cada 21 días por 6 ciclos como máximo. La tasa de respuesta fue 26.8% para los pacientes que recibieron PemOx y 31.6% para los pacientes que recibieron PemCb. La mediana del tiempo a la progresión fue 5.5 y 5.7 meses, respectivamente. La mediana de SG fue 10.5 meses para ambos grupos (rango, <1 a >20 meses). La tasa de SG a 1 año fue 49.9% para el grupo de pacientes que recibió PemOx y 43.9% para el que recibió PemCb. Los eventos adversos hematológicos de grado 3 y 4 para el grupo PemOx fueron neutropenia (7.3%), trombocitopenia (2.4%) y anemia (2.4%) y para el grupo PemCb fueron neutropenia (25.6%), trombocitopenia (17.9%) y anemia (7.7%); vómitos de grado 3 se presentaron en 3 pacientes del grupo PemOx y fatiga grado 3 ocurrió en 3 pacientes del grupo PemCb y neuropatía grado 3 se presentó en 1 paciente del grupo PemOx (303). Por tanto, la eficacia para ambos regímenes fue similar con mínimos efectos adversos hematológicos y no hematológicos.

33. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG  $\geq 2$ , **se recomienda** Pemetrexed como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó pacientes con CPCNP avanzado con estado funcional ECOG 0-2 que recibieron Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas por 8 ciclos o Pemetrexed día 1 los ciclos 1 y 2 y luego Gemcitabina 1200 mg/m<sup>2</sup> (días 1 y 8 cada 3 semanas) por los ciclos 3 y 4. Ochenta y siete pacientes recibieron tratamiento. La mediana de tiempo a la progresión fue 4.5 y 4.1 meses para los que recibieron Pemetrexed y Pemetrexed/Gemcitabina, respectivamente. La mediana de sobrevida libre de progresión fue 3.3 meses en ambos brazos. La tasa de respuesta tumoral para Pemetrexed y Pemetrexed/Gemcitabina fueron 4.5% y 11.6%, respectivamente. La mediana de sobrevida global a 1 año fue 28.5% y 28.1%, respectivamente. La toxicidad hematológica grado 3/4 fue neutropenia (4.5% Pemetrexed, 2.3% Pemetrexed/Gemcitabina), neutropenia febril (4.5% Pemetrexed, 4.7% Pemetrexed/Gemcitabina), trombocitopenia (4.5% Pemetrexed, 7% Pemetrexed/Gemcitabina) y anemia (6.8% Pemetrexed, 4.7% Pemetrexed/Gemcitabina). Pemetrexed monoterapia o secuencia Pemetrexed/Gemcitabina ha mostrado moderada actividad y es bien tolerado como primera línea de tratamiento en CPCNP, especialmente en pacientes ancianos y no candidatos a quimioterapia basada en platinos (304).

34. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Carboplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III evaluó 372 pacientes con CPCNP (>30% de los pacientes presento histología no escamosa) EC III/IV nuevos para tratamiento e inelegibles para radioterapia o cirugía. Fueron randomizados a recibir 4 ciclos de Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8 y 15 más Carboplatino 5 AUC día 1 cada 4 semanas o a recibir Mitomicina, Ifosfamida y Cisplatino/Mitomicina, Vinblastina y Cisplatino cada 3 semanas. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la mediana de sobrevida o el tiempo a la progresión. La sobrevida al año fue 32.5% en el brazo de poliquimioterapia y 33.2% en el brazo de Carboplatino y Gemcitabina. En el brazo de poliquimioterapia respondieron 33%, mientras que el 30% de los pacientes respondieron en el brazo de Carboplatino y Gemcitabina. La toxicidad grado 3-4 fue similar en ambos brazos de tratamiento, excepto por la alopecia que fue más frecuente en el brazo de poliquimioterapia. No se evidenció diferencia en la calidad de vida con ambas modalidades de tratamiento (305).

35. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Carboplatino/Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III TAX 326, evaluó pacientes con CPCNP EC IIIB a IV (40% de los pacientes estudiados presentaron histología tipo adenocarcinoma), fueron asignados a recibir Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (DC), Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y Carboplatino 6 AUC cada 3 semanas (DCb) o Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup>/semanal y Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas (VC). Los pacientes tratados con DC presentaron una mediana de sobrevida de 11.3 meses, los que recibieron VC 10.1 meses (HR 1.183, p=0.044). La sobrevida global a 2 años fue 21% para el grupo tratado con DC y 14 % para los tratados con VC. La respuesta global fue 31.6% y 24.5% para los tratados con DC y VC, respectivamente (p=0.02). La mediana de sobrevida fue 9.9 para los que recibieron VC y 9.4 meses para DCb (HR 1.048, 0.87-1.25) y la tasa de respuesta fue similar para ambos grupos. La presencia de neutropenia, trombocitopenia, infección y neutropenia febril fue similar entre los tres grupos. La anemia, náusea y vómitos grado 3 a 4 fue más frecuente con VC que con los otros regímenes. Los pacientes tratados con Docetaxel presentaron mejor calidad de vida comparado con los pacientes que recibieron VC, los cuales experimentaron deterioro de la calidad de vida (306). Otro estudio fase III, evaluó la eficacia y seguridad de Paclitaxel unido a albúmina (Nab Paclitaxel) más Carboplatino comparado con Paclitaxel solvente más Carboplatino en pacientes con CPCNP. Nab Paclitaxel demostró una tasa de respuesta objetiva (TRO) elevada y significativa comparado con Paclitaxel (33% vs. 25%, p=0.005) en todos los pacientes. En pacientes con histología no escamosa Nab Paclitaxel fue tan efectivo que Paclitaxel (TRO 26% vs. 25%, p=0.80) y demostró una mejoría significativa en la tasa de respuesta objetiva sobre Paclitaxel en los pacientes con histología escamosa (41% vs. 24%, p<0.001). En la población general, se encontró una SLP 10% mayor en el grupo de Nab Paclitaxel (6.3 meses vs. 5.8 meses, HR 0.92, p=0.21) y sobrevida global (12.1 meses vs. 11.2 meses, HR 0.92, p=0.27). Los pacientes ≥ 70 años mostraron una mayor SG en quienes recibieron Nab Paclitaxel. Además, este grupo presentó menor incidencia de neuropatía, neutropenia, artralgia y mialgia ≥ 3 y menos trombocitopenia y anemia que el grupo de Paclitaxel. El estudio concluyó que la administración de Nab Paclitaxel como primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado es eficaz y presenta una respuesta

comparable con Paclitaxel, pero con menor toxicidad neurológica (307).

36. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Carboplatino/Etopósido como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III conducido por la EORTC (07861) aleatorizó pacientes a recibir Cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup> día 1 o Carboplatino 325 mg/m<sup>2</sup> día 1 en combinación con Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 en CPCNP avanzado no tratados previamente. Doscientos veintiocho pacientes fueron elegidos para evaluar la sobrevida y 202 para evaluar respuesta. Se encontró una tasa de respuesta objetiva de 27% en el grupo de Cisplatino y 16% en el grupo de Carboplatino (p=0.07). No se encontró una diferencia significativa. La toxicidad principal fue la mielo supresión y el daño renal, lo cual fue más frecuente en forma significativa en el grupo que recibió Cisplatino. La conclusión del estudio fue que Cisplatino y Etopósido fue más activo pero también más tóxico que Carboplatino y Etopósido; sin embargo, esta última combinación es una buena alternativa de tratamiento debido a su mayor seguridad (308).

37. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado que comparó quimioterapia basada en Cisplatino y Etopósido con Cisplatino, Etopósido y la hormona Melatonina como primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado. Este estudio enroló 70 pacientes que fueron randomizados a recibir quimioterapia solo con Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup>/día por 3 días y Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> por 3 días o quimioterapia más Melatonina (20 mg/día en las noches). Los ciclos fueron repetidos cada 21 días. La respuesta completa se obtuvo en 1/34 pacientes tratados con la terapia triple y en ningún paciente con solo quimioterapia. La respuesta parcial se presentó en 10/34 pacientes y en 6/36 pacientes tratados con y sin Melatonina; sin embargo no se mostró diferencia significativa. La sobrevida global a 1 año fue significativamente mayor en pacientes tratados con quimioterapia y Melatonina que en aquellos que recibieron solo quimioterapia (15/34 vs. 7/36, p<0.05). Finalmente, la quimioterapia fue bien tolerada en pacientes que recibieron Melatonina y en particular la frecuencia de mielo supresión, neuropatía y caquexia fue significativamente menor en el grupo de Melatonina. Este estudio mostró que la administración de quimioterapia basada en Cisplatino y Etopósido es eficaz, principalmente en términos de sobrevida global y reducción de efectos tóxicos en pacientes con CPCNP avanzado con mala condición clínica, además, esta eficacia puede ser aumentada con la administración de hormona Melatonina (309). Además como se mostró en el estudio EORTC 07861 (mostrado en la recomendación previa), la combinación de Cisplatino y Etopósido es eficaz en pacientes con CPCNP avanzado no tratados previamente.

38. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Cisplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó la combinación de Gemcitabina y Cisplatino en pacientes con CPCNP en EC IIIB o IV nuevos para tratamiento. La respuesta clínica global fue 33.3%. La mediana de sobrevida global fue 13 meses, la mediana de tiempo a la progresión fue 6.2 meses y la tasa de sobrevida al año fue 55.6%. La toxicidad fue bien tolerada. La toxicidad principal fue la mielo supresión, 35.7% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3/4 y el 28.6% presentaron toxicidad no hematológica, principalmente gastrointestinal (310). Un estudio fase III comparó la combinación de Cisplatino y Gemcitabina vs. Cisplatino y Pemetrexed en pacientes con CPCNP EC IIIB o IV nuevos para tratamiento. La SG con ambos tratamiento fue equivalente (10.3 meses vs. 10.3 meses). En pacientes con cáncer de pulmón de histología adenocarcinoma la combinación de Cisplatino/Pemetrexed fue superior a Cisplatino/Gemcitabina (12.6 meses vs. 10.9 meses, respectivamente). Con la combinación de Cisplatino/Pemetrexed, las tasas de neutropenia, anemia y trombocitopenia grado 3-4 ( $p<0.001$ ), neutropenia febril ( $p=0.002$ ) y alopecia ( $p<0.001$ ) fueron significativamente menores (302).

39. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Cisplatino/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III TAX 326, mencionado en la recomendación N° 35, la combinación de Cisplatino/Docetaxel presenta una mediana de sobrevida de 11.3 meses, significativamente mayor comparado con el grupo tratado con Cisplatino y Vinorelbina que mostró una sobrevida media de 10.1 meses ( $p=0.04$ ). Así también, se observó una mayor sobrevida global a 2 años en el grupo tratado con Docetaxel y Vinorelbina (21% vs. 14%). La tasa de respuesta global fue significativamente mayor en el grupo tratado con Cisplatino y Docetaxel que con Cisplatino y Vinorelbina (31.6% vs. 24.5%,  $p=0.29$ ). La anemia, náusea y vómitos grado 3-4 fueron más frecuentes en grupo de Vinorelbina y Cisplatino, además este grupo de pacientes presentó peor calidad de vida (306). Un estudio fase II evaluó pacientes con CPCNP avanzado que recibieron Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Docetaxel 25 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8 y 15 cada 4 semanas. La tasa de respuesta fue 40% obtenida de 27 pacientes evaluables. La mediana de tiempo a la progresión fue 6.4 meses y una mediana de sobrevida global 10.1 meses. El régimen fue bien tolerado sin evidencia de toxicidad grado 4 (311). Un estudio fase III evaluó pacientes con CPCNP avanzado/metastásico donde el 41-44% de la población presentó histología escamosa, fueron aleatorizados a recibir Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> día 2 (DC) más factor estimulante de colonias por 3 días vs. Solo Docetaxel (D) 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La mediana de SG fue 10.5 meses y 8 meses para DC y D ( $p=0.2$ ), respectivamente. La SG al año y 2 años fueron 44% y 19% para DC y 43% y 15% para D, respectivamente. La mediana de tiempo de progresión del tumor fue 4 y 2.5 meses para DC y D, respectivamente ( $p=0.58$ ). La frecuencia de anemia grado 2-3 fue significativamente mayor con DC que con D (33% vs. 16%;  $p=0.0001$ ), 15 (9%) en el grupo de DC y 12 (8%) en el grupo D desarrollaron neutropenia. La frecuencia de náusea/ vómito grado

3-4 ( $p=0.0001$ ), diarrea ( $p=0.007$ ), neurotoxicidad ( $p=0.017$ ) y nefrotoxicidad ( $p=0.006$ ) fue significativamente mayor en el grupo de DC que en el grupo de Docetaxel. Se presentaron 5 muertes relacionadas al tratamiento en el grupo de DC y 1 en el grupo D ( $p=0.098$ ) (312). Por otro lado, un estudio fase II evaluó 20 pacientes con CPCNP EC IIIB o IV que recibieron Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 2. Siete (35%) pacientes presentaron respuesta parcial y 9 (45%) respuesta estable. Los efectos adversos mayores fueron leucopenia, anemia, alopecia y neuropatía, los cuales fueron dosis limitante (313).

40. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Gemcitabina/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III comparó la eficacia de Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 más Docetaxel 85 mg/m<sup>2</sup> día 8 cada 3 semanas vs. Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> día 1 más Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas por 6 ciclos en pacientes con CPCNP no tratados previamente. No se encontró diferencias en la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión entre ambas combinaciones (SLP 4.2 meses vs. 4 meses, SG 11.1 y 9.6 meses; SG a 1 año 46% y 42% para Gemcitabina/Docetaxel y Cisplatino/Vinorelbina, respectivamente). La tasa de respuesta objetiva no difirió en forma significativa entre ambos grupos de tratamiento (31% para Gemcitabina/Docetaxel y 35.9% para Cisplatino/Vinorelbina). La mielosupresión, emesis y neutropenia febril fue menos pronunciada en el grupo de Gemcitabina/Docetaxel, mientras que la retención de fluidos y eventos pulmonares fueron más pronunciados. La combinación de Cisplatino/Vinorelbina experimentó mayor número de eventos adversos serios y una menor adherencia al protocolo. No se observó diferencias en la calidad de vida con ambos tratamientos (314).

41. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con contraindicación a sales de platino y no aptos para inmunoterapia, **se sugiere** Gemcitabina/Vinorelbina como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II tuvo por objetivo determinar la seguridad y eficacia de la combinación de Vinorelbina y Gemcitabina en pacientes con CPCNP previamente no tratados. Se evaluaron 78 pacientes en estadios avanzados o metastásico con histología de adenocarcinoma (65%), escamoso (22%), células grandes (10%) y carcinoma de células mixtas (3%), los cuales recibieron Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> y Gemcitabina 1200 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 4 semanas. La respuesta parcial fue observada en 19% de los pacientes. La mediana de duración de la respuesta fue de 4.4 meses. La mediana de SG fue 7 meses y la tasa de sobrevida al año fue 32%. La mielosupresión fue el principal efecto adverso, la neutropenia y la trombocitopenia grado 3-4 se presentó en 35% y 11% de los pacientes, respectivamente. Otros efectos colaterales fueron leves o moderados. La conclusión de este estudio fue que la combinación de Vinorelbina y Gemcitabina es bien tolerada y de fácil administración (ambulatoria) (315). Un estudio fase III evaluó 316 pacientes con CPCNP

avanzado previamente no tratados que fueron randomizados a recibir Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8 con Carboplatino 5 AUC día 1 (VC) o Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> con Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> ambos días 1 y 8 cada 3 semanas. La mediana del número de ciclos fue 4 en cada brazo con un total de 1268 ciclos. La respuesta objetiva fue 20.8% en el grupo de VC y 28% en el grupo VG (p=0.15). La mediana de sobrevida libre de progresión fue 3.9 meses en el grupo VC y 4.4 meses en el grupo VG (p=0.18). La mediana de sobrevida global fue significativamente mayor para el grupo de VG con 11.5 meses comparado a 8.6 meses en el grupo de VC, con SG a 1 año de 48.9% y 34.4%, respectivamente. La tolerancia fue mejor en el brazo VG comparado con VC. Se notificó 4 muertes relacionadas al tratamiento en el grupo de VC. La tasa de beneficio clínico fue 32.4% comparado a 40.9% en 111 y 110 pacientes evaluables en el grupo de VC y VG, respectivamente (316). La conclusión de este estudio fue que la combinación de Vinorelbina y Carboplatino muestra resultados similares en tasas de respuesta, con una mediana de sobrevida global favorable y buen perfil de toxicidad.

42. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG  $\geq 2$ , **se sugiere** Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio multicéntrico de un solo brazo evaluó Docetaxel 36 mg/m<sup>2</sup> semanal por 6 semanas seguido de descanso de 2 semanas por 6 cursos de tratamiento en pacientes con CPCNP EC IV con ECOG 0-2 previamente no tratados. La tasa de respuesta global fue 14% y la respuesta menor o estable fue 25%. La mediana de tiempo a la progresión y sobrevida fue 3.4 meses y 7 meses, respectivamente; y la SG al año fue 32%. La neutropenia fue la toxicidad hematológica más frecuente (14%). Docetaxel semanal logra controlar la enfermedad y proporciona una alternativa de manejo en pacientes con estado funcional alterado por la enfermedad de fondo (317). Otro estudio, fase III, comparó Docetaxel más cuidados de soporte vs. solo cuidados de soporte en 207 pacientes con CPCNP avanzado previamente no tratados. Se observó una sobrevida global significativamente mayor en los que recibieron Docetaxel (p=0.02), la SG a 2 años fue 12 % en el brazo de Docetaxel, mientras que ningún paciente se encontró con vida después de los 20 meses, así también, el tiempo a la progresión fue mayor en el brazo de Docetaxel comparado con cuidados de soporte (p=0.001) y la mejoría clínica de los síntomas fue a favor de Docetaxel (318). Un estudio randomizado fase II comparó Paclitaxel más cuidados de soporte vs. cuidados de soporte en 157 pacientes con CPCNP avanzado previamente no tratados. La sobrevida global fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron Paclitaxel y cuidados de soporte (mediana de 6.8 m vs. 4.8 m, p=0.033). El análisis multivariado demostró que Paclitaxel asociado a cuidados de soporte fue significativamente mejor asociado a la sobrevida (p=0.04). La calidad de vida fue similar en ambos brazos de tratamiento; sin embargo, el puntaje de actividad funcional fue a favor de Paclitaxel y cuidados de soporte (p=0.04) (319). El estudio fase I/II evaluó la dosis máxima tolerada de NabPaclitaxel dado los días 1, 8 y 15 de ciclos de cada 28 días en 40 pacientes con CPCNP metastásico previamente no tratados. La dosis de 100-125 mg/m<sup>2</sup> fueron bien toleradas, sin embargo la dosis de 150 mg/m<sup>2</sup> excedió la dosis máxima tolerada. La dosis de 125 mg/m<sup>2</sup> fue considerada la dosis máxima tolerable. La tasa de respuesta objetiva fue 30%, con una mediana de tiempo a la progresión de 5 meses y una mediana de sobrevida global de 11 meses. La SG a 1 año fue de 41%. Por tanto, Nab-Paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> administrado en los días 1, 8 y 15 cada 28 días es tolerado y demuestra resultados prometedores como agente único (320).

43. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma, otros no escamosos y escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG  $\geq 2$ , **se sugiere** Gemcitabina como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III evaluó 169 pacientes con CPCNP sintomáticos (déficit de su estado funcional) a recibir tratamiento con Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1, 8 y 15 o Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 con Vindesina 3 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 15, ambos cada 4 semanas. Los pacientes tratados con Gemcitabina experimentaron mayor beneficio clínico (48.1 vs. 28.9%, p=0.03), así como mayor duración de la respuesta (mediana de duración 16 semanas vs. 10 semanas, p=0.01). No se encontró una diferencia importante en la tasa de respuesta objetiva, mediana de tiempo a la progresión o sobrevida global. La toxicidad grado 3-4 fue significativamente mayor en el grupo que recibió quimioterapia basada en platinos para leucopenia (p=0.0003), neutropenia (<0.0001), náusea y vómitos (p=0.0006), alopecia (p<0.0001) y neurotoxicidad (p=0.04). Se presentaron algunos efectos adversos pulmonares relacionado con Gemcitabina (321). Este estudio concluyó que Gemcitabina comparado con quimioterapia basado en platinos en pacientes sintomáticos produce beneficio clínico duradero, con menor toxicidad severa relacionada al tratamiento. Un estudio randomizado que tuvo por objetivo evaluar la calidad de vida brindado por Gemcitabina más cuidados de soporte vs. solo cuidados de soporte en pacientes con CPCNP metastásico o avanzado sintomático con Karnofsky 60-90 previamente no tratados, encontró que los pacientes tratados con Gemcitabina y cuidados de soporte presentaron mejor calidad de vida y redujo los síntomas relacionados a la enfermedad comparado con cuidados de soporte (322).

**b. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes..**

44. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva por mutación en exón 19 ó 21, **se recomienda** Erlotinib como una opción de manejo. **(Grado A, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de fase III EURTAC incluyó 173 pacientes de población europea con CPCNP avanzado EGFR mutado (deleción del exón 19 o mutación puntual del exón 21 L858R) randomizados a 2 grupos: Brazo 1, Erlotinib 150 mg/día hasta la progresión y Brazo 2, Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 más Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 o Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, aquellos con contraindicación a Cisplatino, recibieron Carboplatino 6 AUC más Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> o Carboplatino 5 AUC más Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La mediana de SLP fue 9.7 meses para el brazo de Erlotinib y de 5.2 meses para el brazo de QT estándar (HR 0.37, IC 95% 0.25–0.54, p<0.0001). Las toxicidades de grado 3 y 4 fueron rash (11/84 pacientes que recibieron Erlotinib vs. los que no recibieron (82 pacientes en el brazo de quimioterapia), neutropenia (0 vs. 18/82), anemia (1/84 vs. 3/82); 5/84 (6%) pacientes que recibieron Erlotinib tuvieron mayores eventos adversos comparado con 16/82 (20%) de los que recibieron QT (323). El estudio fase III randomizó 165 pacientes de población asiática con CPCNP avanzado con mutación EGFR (deleción del exón 19 o mutación puntual del exón 21 L858R) randomizados a 2 grupos: Brazo 1, Erlotinib 150 mg/día hasta la progresión y Brazo 2, Carboplatino 5 AUC más Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. La mediana de SLP fue significativamente mayor para el brazo de Erlotinib (13.1 vs. 4.6 meses, HR 0.16, IC 95%

0.10–0.26,  $p < 0.0001$ ). QT fue asociado con mayores efectos adversos de grado 3 - 4 (neutropenia 30/72 (42%), trombocitopenia 29/72 (40%) en los pacientes con QT) y Erlotinib con mayores efectos adversos de grado 3 - 4 (ALT incrementada 3/83 (42%), rash cutáneo 2/83 (2%); 10/72 (14%) pacientes que recibieron QT tuvieron mayores eventos adversos comparado con 2/83 (2%) de los que recibieron Erlotinib (324).

45. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva por mutaciones poco frecuentes, **se recomienda Afatinib** como una opción de manejo. **(Grado A, NCEC)(Recomendación,CCO)(Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** En enero del 2018, la FDA aprobó Afatinib para primera línea de tratamiento en CPCNP en tumores con mutaciones del EGFR sensibilizante sin alguna mutación de resistencia para EGFR detectado mediante una prueba validada por la FDA. Esta aprobación fue basada en la respuesta durable en un subgrupo de 32 pacientes con CPCNP metastásico sin mutaciones de resistencia (S768I, L861Q y/o G719X) y otras distintas a las deleciones del exón 19 y exón 21 L858R enrolados en 1 de los 3 ensayos clínicos (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6). Un estudio de análisis de subgrupo de los estudios fase III LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, mostró que Afatinib mejoró la SLP en pacientes con metástasis cerebral (LUX-Lung 3 11.1 vs. 5.4 meses, HR 0.54,  $p=0.13$ , LUX-Lung 6 8.2 vs. 4.7 meses, HR 0.47,  $p=0.10$ ). La magnitud de mejora en SLP con Afatinib fue similar a la observada en pacientes sin metástasis cerebral. En un análisis combinado, la SLP fue significativamente mejor con Afatinib que con quimioterapia en pacientes con metástasis cerebral (8.2 vs. 5.4 meses, HR 0.5,  $p=0.02$ ). Afatinib mejoró significativamente la tasa de respuesta objetiva comparado con quimioterapia en pacientes con metástasis cerebral. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con reportes previos (325). Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo comparar la efectividad de 3 TKI en primera línea de tratamiento. Se analizó 422 pacientes con CPCNP avanzado con EGFR mutado que recibieron como primera línea de tratamiento Gefitinib ( $n=195$ , 46.2%), Erlotinib ( $n=123$ , 29.1%) o Afatinib ( $n=104$ , 24.6%). La SLP para el grupo que recibió Afatinib fue mayor (12.2 meses) que los que recibieron Gefitinib (9.8 meses) ( $p=0.035$ ) pero similar al grupo que recibió Erlotinib (11.4 meses) ( $p=0.38$ ). En pacientes sin metástasis cerebral, el análisis de subgrupo mostró que Afatinib mejoró significativamente la SLP (13.1 meses) que Erlotinib (11.7 meses) y Gefitinib (9.8 meses) ( $p=0.01$ ). En pacientes con deleción del exón 19, los que recibieron Afatinib y Erlotinib presentaron mayor SLP ( $p=0.073$ ). La eficacia de Afatinib fue similar entre 30 mg y 40 mg. (mediana de SLP 16.1 meses vs. 10.3 meses,  $p=0.923$ ) (326).

46. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva, **se recomienda Osimertinib** como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En enero del 2018, la FDA aprobó Afatinib para primera línea de tratamiento en CPCNP en tumores con mutaciones del EGFR sensibilizante sin alguna mutación de resistencia para EGFR detectado mediante una prueba validada por la FDA. Esta aprobación fue basada en la respuesta durable en un subgrupo de 32 pacientes con CPCNP metastásico sin mutaciones de resistencia (S768I, L861Q y/o G719X) y otras distintas a las deleciones del exón 19 y exón 21 L858R enrolados en 1 de los 3 ensayos clínicos (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, LUX-Lung 6). Un estudio de análisis de subgrupo de los estudios fase III LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6, mostró que Afatinib mejoró la SLP en pacientes con metástasis cerebral (LUX-Lung 3 11.1 vs. 5.4 meses, HR 0.54,  $p=0.13$ , LUX-Lung 6 8.2 vs. 4.7 meses, HR 0.47,  $p=0.10$ ). La magnitud de mejora en SLP con Afatinib fue similar a la observada en pacientes sin metástasis cerebral. En un análisis combinado, la SLP fue significativamente mejor con Afatinib que con quimioterapia en pacientes con metástasis cerebral (8.2 vs. 5.4 meses, HR 0.5,  $p=0.02$ ). Afatinib mejoró significativamente la tasa de respuesta objetiva comparado con quimioterapia en pacientes con metástasis cerebral. Los hallazgos de seguridad fueron consistentes con reportes previos (321). Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo comparar la efectividad de 3 TKI en primera línea de tratamiento. Se analizó 422 pacientes con CPCNP avanzado con EGFR mutado que recibieron como primera línea de tratamiento Gefitinib ( $n=195$ , 46.2%), Erlotinib ( $n=123$ , 29.1%) o Afatinib ( $n=104$ , 24.6%). La SLP para el grupo que recibió Afatinib fue mayor (12.2 meses) que los que recibieron Gefitinib (9.8 meses) ( $p=0.035$ ) pero similar al grupo que recibió Erlotinib (11.4 meses) ( $p=0.38$ ). En pacientes sin metástasis cerebral, el análisis de subgrupo mostró que Afatinib mejoró significativamente la SLP (13.1 meses) que Erlotinib (11.7 meses) y Gefitinib (9.8 meses) ( $p=0.01$ ). En pacientes con deleción del exón 19, los que recibieron Afatinib y Erlotinib presentaron mayor SLP ( $p=0.073$ ). La eficacia de Afatinib fue similar entre 30 mg y 40 mg. (mediana de SLP 16.1 meses vs. 10.3 meses,  $p=0.923$ ) (322).

47. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ALK positivo, **se recomienda** Crizotinib como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Grado B, NCEC) (Categoría 1, NCCN) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III PROFILE 1014 randomizó 343 pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado con re arreglo ALK positivo a Crizotinib 250 mg/día o a Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> más Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> o Carboplatino 5 - 6 AUC cada 3 semanas hasta 6 ciclos, el crossover a Crizotinib estuvo permitido para pacientes que recibieron QT. La mediana de SLP fue significativamente mayor para el grupo que recibió Crizotinib comparado al que recibió QT (10.9 meses vs. 7 meses, HR para progresión o muerte con Crizotinib 0.45, IC 95% 0.35 - 0.60,  $p<0.001$ ). La tasa de respuesta objetiva fue 74% y 45%, respectivamente ( $p<0.001$ ). La mediana de SG no fue alcanzada en ambos grupos (HR para muerte con Crizotinib 0.82, IC 95% 0.54 - 1.26,  $p=0.36$ ) y la probabilidad de sobrevivida a 1 año fue 84% con Crizotinib y 79% con QT. Los efectos adversos más comunes fueron desórdenes visuales, diarrea, náusea y edema en el grupo que recibió Crizotinib y náusea, vómitos e hiporexia en el grupo que recibió QT. Además Crizotinib estuvo asociado a una mayor reducción de síntomas y mejora en la calidad de vida comparado con la QT (327).

48. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ALK positivo, **se recomienda** Alectinib como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En Noviembre del 2017, la FDA aprobó Alectinib para el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas con kinasa de linfoma anaplásico (ALK) positivo, evaluada mediante una prueba validada por la FDA. Alectinib es un inhibidor de tirosina kinasa altamente selectivo que inhibe ALK y los rearrreglos del RET pero no los rearrreglos del MET o ROS1. Un estudio fase III evaluó en primera línea de tratamiento comparando directamente Alectinib y Crizotinib en pacientes con CPCNP en población Japonesa. Se valoraron 207 pacientes con EC IIIB y IV que previamente habían recibido 0 ó 1 línea de tratamiento, pero no expuestos a TKI anti ALK, los pacientes recibieron Alectinib 300 mg dos veces al día o Crizotinib 250 mg dos veces al día. Este estudio mostró que Alectinib fue superior a Crizotinib respecto a la sobrevida libre de progresión (mediana de SLP con Alectinib no estimable vs. 10.2 meses para Crizotinib, HR 0.34), los eventos adversos grado 3-4 se presentaron con mayor frecuencia con Crizotinib que con Alectinib (52% vs. 26%, respectivamente). La interrupción de dosis fue debido a eventos adversos donde fueron más prevalentes con Crizotinib (74% vs. 29%) y la mayoría de los pacientes en el grupo de Crizotinib suspendieron tratamiento debido a un evento adverso comparado con Alectinib (20% vs. 9%) (328).

49. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re arreglo ROS 1 positivo, **se recomienda** Crizotinib como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** En Marzo 2016, la FDA aprobó el uso de Crizotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado con re arreglo ROS 1 positivo, ésta aprobación se basó en primer lugar en el estudio fase I PROFILE 1001, en el cual se demostró la actividad del Crizotinib en estos pacientes (329). Los resultados de la actualización del estudio PROFILE 1001 que enroló 53 pacientes tratados con Crizotinib 250 mg/día con una mediana de tratamiento de 23.2 meses fueron los siguientes. La mediana de edad de los pacientes fue 55 años, 57% fueron mujeres, 57% y 40% fueron de raza blanca y asiática, respectivamente; ningún paciente fue fumador. La tasa de respuesta objetiva fue 70% (IC 95%, 51%-79%), la cual incluyó 5 RC, 32 RP y 11 pacientes mantuvieron enfermedad estable. Considerando la evaluación radiológica independiente, Crizotinib obtuvo una tasa de respuesta objetiva de 66% (IC 95% 51%-79%) con una mediana de duración de respuesta no alcanzada. La mediana de seguimiento fue 25.4 meses, la mediana de SLP fue 19.3 meses (IC 95% 14.8 - NA), la mediana de SG tampoco se alcanzó, las probabilidades de sobrevida a 6 y 12 meses fueron 91% y 79% respectivamente. Los eventos adversos de grado I y II más comunes fueron desórdenes en la visión (85%), náuseas (49%), edema (45%), diarrea (42%), y vómitos (38%) y los de grado III: hipofosfatemia (13%), neutropenia (9%) e hipertransaminasemia (4%), no se encontraron eventos adversos de grado IV y las muertes no fueron atribuidas al tratamiento (330).

## ii. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

### a. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes.

50. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Bevacizumab y sales de platino, **se recomienda** mantenimiento con Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III del grupo cooperativo ECOG randomizó 878 pacientes con CPCNP de histología no escamosa EC IIIB, IV o recurrente, y asignó Carboplatino/Paclitaxel solo (444) o Carboplatino/Paclitaxel/Bevacizumab (434); la quimioterapia fue administrada cada 3 semanas por 6 ciclos y el Bevacizumab cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no tolerable. La mediana de SG fue 12.3 meses en el grupo que se le asignó QT/Bevacizumab y 10.3 meses en el grupo de QT sola (HR para muerte 0.79,  $p=0.003$ ). La mediana de SLP en ambos grupos fue 6.2 y 4.5 meses (HR para progresión de enfermedad 0.66,  $p<0.001$ ), respectivamente. Las tasas de respuesta para el grupo de QT/Bevacizumab fue 35% y para el grupo de QT sola 15% ( $p<0.001$ ). Las tasas de hemorragia clínicamente significativa fueron 4.4% y 0.7%, para el grupo que recibió QT/Bevacizumab y QT sola, respectivamente ( $p<0.001$ ). Se reportaron 15 muertes relacionadas al tratamiento en el grupo de QT/Bevacizumab, 5 de las cuales fueron por hemorragia pulmonar (331). Por tanto, la adición de Bevacizumab a la QT y continuarlo hasta la progresión de la enfermedad como terapia de mantenimiento en pacientes seleccionados con CPCNP de histología no escamoso ha demostrado ser beneficioso en tasas de supervivencia pero con un incremento en el riesgo de muerte relacionado al tratamiento.

51. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Pemetrexed y sales de platino, **se recomienda** mantenimiento con Pemetrexed como una opción de manejo. **(Grado B, CCA) (Grado B, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado 2B, CHEST) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En agosto del 2004, FDA aprobó Pemetrexed como monoterapia en pacientes con CPCNP no escamoso con resultado desconocido o negativo para mutaciones sensibilizantes o rearrreglos con tratamiento target o con expresión de PD-L1 menor de 50% o desconocido. El estudio fase III PARAMOUNT, aleatorizó pacientes con CPCNP avanzado que recibieron 4 ciclos de Cisplatino y Pemetrexed a continuar con Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días o placebo. El número de ciclos de mantenimiento fue 7.9 para los que recibieron Pemetrexed y 5 en los que recibieron Placebo. Después de una mediana de 24.3 meses, Pemetrexed mantenimiento redujo en 22% el riesgo de muerte (HR 0.78,  $p=0.01$ ), con una mediana de supervivencia global de 13.9 meses y 11 meses para placebo. En todos los subgrupos de los pacientes que recibieron Pemetrexed se observó una ventaja en la SG; incluyendo la respuesta a la inducción: respuesta completa o parcial (HR 0.81, IC 95% 0.59-1.11) y enfermedad estable (HR 0.76, IC 95% 0.57-1.01). La toxicidad relacionada al tratamiento grado 3-4 como anemia, fatiga y neutropenia fueron significativamente mayores en los pacientes en mantenimiento con Pemetrexed (332).

52. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o

enfermedad estable con Bevacizumab, Pemetrexed y sales de platino, **se recomienda** mantenimiento con Bevacizumab/Pemetrexed como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III AVAPERL, evaluó la seguridad y eficacia de Bevacizumab con o sin Pemetrexed como tratamiento de mantenimiento. Evaluaron pacientes con CPCNP no escamoso avanzado a una primera línea de tratamiento con Bevacizumab 7.5 mg/kg, Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> y Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas por 4 ciclos. Aquellos que lograron respuesta o enfermedad estable fueron randomizados 1:1 a recibir mantenimiento con Bevacizumab 7.5 mg/kg vs. Bevacizumab 7.5 mg/kg más Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. En total, 376 pacientes recibieron tratamiento de inducción, 71.9% alcanzaron control de la enfermedad y 67.3% fueron randomizados a terapia de mantenimiento, con 125 y 128 pacientes con Bevacizumab monoterapia y Bevacizumab más Pemetrexed, respectivamente. Luego de una mediana de seguimiento de 8.1 meses, la SLP fue significativamente mejor en el grupo de Bevacizumab y Pemetrexed (mediana 3.7 meses vs. 7.4 meses, HR 0.48, p<0.001). El beneficio en la SLP se observó en todas las edades, estado funcional, historia de fumador y respuesta a terapia de inducción (enfermedad estable y respuesta parcial). Cualquier grado, grado ≥ 3, evento adverso serio fue más frecuente con Bevacizumab más Pemetrexed. En conclusión, en pacientes con CPCNP no escamoso que lograron control de enfermedad con quimioterapia basada en platino más Bevacizumab, Bevacizumab más Pemetrexed mantenimiento fue asociado con un beneficio significativo en la SLP comparado con solo Bevacizumab (333).

53. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con sales de platino, **se recomienda** rotar a Pemetrexed como mantenimiento. **(Grado 2B, CHEST) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III, aleatorizó 663 pacientes con CPCNP (74% de la población presentó histología no escamosa y 26% histología escamosa) avanzado que no progresaron luego de 4 cursos de quimioterapia basada en platino a recibir Pemetrexed o cuidados de soporte hasta la progresión de enfermedad. Pemetrexed mejoró de forma significativa la SLP (4.3 meses vs. 2.6 meses, HR 0.50, p<0.0001) y SG (13.4 meses vs. 10.6 meses, HR 0.79, p<0.01) comparado con placebo. La tasa de discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos de la droga fue mayor en el grupo de Pemetrexed (5% vs. 1%). Los efectos adversos grado 3 o mayores fueron mayores en el grupo de Pemetrexed que en el grupo de placebo (16% vs. 4%, p<0.0001), especialmente fatiga (5% vs. 1%, p=0.001) y neutropenia (3% vs. 0%, p=0.006). No se presentaron muertes relacionadas a Pemetrexed. La terapia de mantenimiento con Pemetrexed es bien tolerada y ofrece mayor SLP y SG, comparado con placebo en pacientes con CPCNP avanzado (334).

54. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con sales de platino, **se sugiere** rotar a Docetaxel como mantenimiento. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un ensayo fase III que incluyó 398 pacientes con CPCNP EC IIB/IV estudió la eficacia y seguridad del Docetaxel como mantenimiento. Docetaxel (75mg/m<sup>2</sup> día 1) cada 3 semanas por un máximo de 6 cursos fue administrado inmediatamente después de 4 ciclos de Gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8) y Carboplatino (5 AUC día 1) cada 3 semanas o a la progresión de la enfermedad. La mediana de SLP para el grupo que recibió Docetaxel inmediatamente después de conseguir respuesta o enfermedad estable fue significativamente mejor (5.7 meses) que el grupo que lo recibió a la progresión (2.7 meses, p=0.0001), la mediana de SG para el grupo que recibió Docetaxel seguido de Gemcitabina/Carboplatino fue 12.3 meses vs. 9.7 meses para el grupo que lo recibió tras la progresión, sin embargo este hallazgo no fue estadísticamente significativo (p= 0.0853) y tampoco hubo una diferencia significativa en la evaluación de la calidad de vida entre ambos grupos (p=0.76) (335).

55. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico tipo adenocarcinoma o escamoso sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Gemcitabina, **se sugiere** mantenimiento con Gemcitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III aleatorizó pacientes con CPCNP avanzado, nuevos para tratamiento, a recibir quimioterapia en base a Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8 más Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días. Los pacientes que lograban respuesta objetiva o enfermedad estable fueron randomizados a recibir tratamiento de mantenimiento con Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8 cada 21 días o el mejor cuidado de soporte. En total fueron enrolados 352 pacientes, posterior a la terapia inicial, 206 fueron tratados con Gemcitabina mantenimiento y 68 recibieron el mejor soporte. El tiempo a la progresión fue 6.6 meses y 5 meses para el grupo de Gemcitabina y mejor cuidado de soporte, respectivamente; mientras que los periodos de mantenimiento fueron 3.6 y 2 meses (p< 0.001). La mediana de sobrevida global fue 13 meses para el grupo de Gemcitabina y 11 meses para los que recibieron cuidados de soporte (p=0.1). El perfil de toxicidad fue leve, la neutropenia fue el efecto adverso grado 3-4 más frecuente. La terapia de mantenimiento con Gemcitabina, posterior a una terapia inicial con Gemcitabina y Cisplatino fue factible y produjo una mejora significativa en la sobrevida libre de progresión comparado con el mejor soporte (336).

### iii. Tratamiento de 2<sup>a</sup> línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

#### a. Tratamiento de 2<sup>a</sup> línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes.

56. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no expuestos a inmunoterapia, **se recomienda** segunda línea con Atezolizumab como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Atezolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor del punto de control inmune de muerte programada (PD-L1) y de la interacción entre PD-L1 y B7-

1 restableciendo y fortaleciendo la inmunidad antitumoral. El estudio fase III OAK que incluyó 850 pacientes con CPCNP de tipo escamoso y no escamoso EC IIIB - IV, mayores de 18 años y con estado funcional 0 - 1, expuestos a 1 ó 2 regímenes de quimioterapia previos basados en sales de platino, fueron randomizados a Atezolizumab 1200 mg o Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. En la población con intención a tratar, la SG fue mejor con Atezolizumab que con Docetaxel (mediana de SG fue 13.8 meses vs. 9.6 meses, HR 0.73, IC 95%, 0.62–0.87, p=0.0003). La SG en el grupo con expresión de PD-L1  $\geq$  1% fue mayor con Atezolizumab que con Docetaxel (mediana de SG fue 15.7 meses vs. 10.3 meses, HR 0.74, p=0.01) y la SG en el grupo de pacientes con PD-L1 bajo o no detectado también fue mayor con Atezolizumab (mediana de SG fue 12.6 meses vs. 8.9 meses, HR 0.75, IC 95% 0.59–0.96). La SG fue mayor con Atezolizumab, pero similar en los pacientes con CPCNP con histología escamosa (HR 0.73, IC 95% 0.54–0.98) como en los pacientes con histología no escamosa (HR 0.73, IC 95% 0.60–0.89). Pocos pacientes tuvieron efectos adversos grado 3 ó 4 relacionados al tratamiento con Atezolizumab (90/609, 15%) vs. Docetaxel (247/578, 43%). Se reportó una muerte por compromiso respiratorio relacionada a tratamiento con Docetaxel (337)

57. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y no expuestos a inmunoterapia, **se recomienda** segunda línea con Nivolumab como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Nivolumab, anticuerpo inhibidor del punto de control inmune de muerte programada (PD-L1), altera la señalización mediada por PD-1 y es capaz de restablecer la inmunidad antitumoral. El estudio fase III, Checkmate 057 randomizó 582 pacientes con CPCNP de tipo no escamoso que habían progresado a una primera línea de dupleta de quimioterapia basada en platinos a recibir Nivolumab 3 mg/Kg c/2 semanas o Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> c/3 semanas. La mediana de SG para el grupo de Nivolumab fue 12.2 meses y para el grupo de Docetaxel 9.4 meses (HR para muerte 0.73, IC 95% 0.59 - 0.89, p=0.002). La tasa de SG a 1 año fue 51% con Nivolumab vs. 39% con Docetaxel, y la tasa de SG a los 18 meses fue 39% y 23%, respectivamente. La tasa de respuesta fue 19% con Nivolumab vs. 12% con Docetaxel (p=0.02). Sin embargo, la mediana de SLP no fue a favor de Nivolumab (2.3 meses vs. 4.2 meses); sin embargo, la tasa de SLP a 1 año fue más alta con Nivolumab que con Docetaxel (19% vs. 8%, respectivamente). Nivolumab, también se asoció con una mayor eficacia que Docetaxel en todos los objetivos primarios de cada uno de los subgrupos definidos según la puntuación de la proporción del tumor (TPS) del PD-1 ( $\geq$ 1%,  $\geq$ 5% y  $\geq$ 10%). Los efectos adversos relacionados al tratamiento de grado 3 - 4 fueron reportados en el 10% de los pacientes que recibieron Nivolumab comparado a un 54% de los pacientes que recibieron Docetaxel (338). El estudio fase III, Checkmate 017 randomizó 272 pacientes con CPCNP de tipo escamoso que habían progresado a una primera línea de quimioterapia a recibir Nivolumab 3 mg/Kg c/2 semanas o Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> c/3 semanas. La mediana de SG para el grupo de Nivolumab fue 9.2 meses y para el grupo de Docetaxel 6 meses, el riesgo de muerte con Nivolumab fue 41% menos que con Docetaxel (HR 0.59, IC 95% 0.44 - 0.79, p<0.001). La tasa de SG a 1 año fue 42% con Nivolumab vs. 24% con Docetaxel. La tasa de respuesta fue 20% con Nivolumab vs. 9% con Docetaxel (p=0.008). La mediana de SLP fue 3.5 meses con Nivolumab vs. 2.8 meses con Docetaxel (HR 0.62, IC 95% 0.47 - 0.81, p<0.001). La expresión de PD-L1 no fue un factor pronóstico ni predictivo. Los efectos adversos relacionados al tratamiento de grado 3 - 4 fueron reportados en el 7% de los pacientes que recibieron Nivolumab comparado a un 55% de los pacientes que recibieron Docetaxel (339). Finalmente, se reportaron resultados de seguimiento a 3 años de los pacientes incluidos en los estudios Checkmate 057 y Checkmate 017, en el cual se consideró

a pacientes con metástasis hepáticas. Luego de un seguimiento de 40.3 meses, los resultados fueron los siguientes: la SG estimada a 3 años fue 17% con Nivolumab vs. 8% con Docetaxel en el grupo de pacientes de histología escamosa o no escamosa. De los 854 pacientes randomizados en ambos estudios, 193 tuvieron metástasis hepáticas y los que recibieron Nivolumab tuvieron mejor tasa de SG que los que recibieron Docetaxel (HR 0.68, IC 95% 0.50–0.91). Las tasas de eventos adversos a nivel hepático relacionados al tratamiento (principalmente elevaciones de las enzimas hepáticas de grado 1-2) fueron levemente más altas en los pacientes tratados con Nivolumab con metástasis hepáticas (10%) que en la población total agrupada (6%) (340).

58. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1%) y no expuestos a inmunoterapia, **se recomienda** segunda línea con Pembrolizumab como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)(Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II-III KEYNOTE - 010, evaluó pacientes con CPCNP previamente tratados con expresión de PD-L1 al menos de 1%, que fueron randomizados a recibir Pembrolizumab 2 mg/kg, Pembrolizumab 10 mg/kg o Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Se enrolaron 1034 pacientes (345 recibieron Pembrolizumab 2 mg/kg, 346 Pembrolizumab 10 mg/kg y 343 Docetaxel). En la población total, la mediana de supervivencia global fue 10.4 meses en el grupo que recibió Pembrolizumab 2 mg/kg, 12.7 meses en los que recibieron Pembrolizumab 10 mg/kg y 8.5 meses en aquellos que recibieron Docetaxel. La SG fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Pembrolizumab 2 mg/kg vs. Docetaxel (HR 0.71, p=0.0008) y para Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Docetaxel (HR 0.61, P<0.0001). La mediana de supervivencia libre de progresión fue 3.9 meses con Pembrolizumab 2 mg/kg (HR 0.88, p=0.07), 4 meses con Pembrolizumab 10 mg/kg vs. Docetaxel (HR 0.79, p=0.004). Entre los pacientes con al menos 50% de expresión de PD-L1, la SG fue significativamente mayor con Pembrolizumab 2mg/kg que con Docetaxel (mediana 14.9 meses vs. 8.2 meses, HR 0.54, p=0.0002) y con Pembrolizumab 10 mg/kg que con Docetaxel (17.3 meses vs. 8.2 meses, HR 0.50 p<0.0001). Similarmente, la SLP fue significativamente mayor con Pembrolizumab 2 mg/kg que con Docetaxel (5 meses vs. 4.1 meses, HR 0.59, p=0.0001) y con Pembrolizumab 10 mg/kg que con Docetaxel (5.2 meses vs. 4.1 meses, HR 0.59, p<0.0001). Los eventos adversos grado 3-5 fueron menos frecuentes con Pembrolizumab que con Docetaxel (13% con dosis de 2mg/kg, 16% con dosis de 10 mg/kg y 35% en el grupo de Docetaxel) (341).

59. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas adenocarcinoma metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se sugiere** segunda línea con Pemetrexed como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III comparó la eficacia y toxicidad del Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 vs. Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días en 571 pacientes con CPCNP previamente tratados con un régimen de quimioterapia. La tasa de respuesta global fue 9.1% vs. 8.8% (p=0.10) para los pacientes con Pemetrexed y Docetaxel, respectivamente. La mediana de SLP fue 2.9 meses para cada grupo y la mediana de SG fue similar 8.3 vs 7.9

meses. La tasa de SG a 1 año para cada grupo fue 29.7%. Los pacientes que recibieron Docetaxel presentaron más efectos adversos con respecto al grupo que recibió Pemetrexed, neutropenia grado 3 - 4 (40.2% vs. 5.3%,  $p < 0.001$ ), neutropenia febril (12.7% vs. 1.9%,  $p < 0.001$ ), neutropenia con infecciones (3.3% vs. 0.0%,  $p = 0.004$ ), hospitalizaciones por neutropenia febril (13.4% vs. 1.5%,  $p < 0.001$ ) y grados 1 - 4 de alopecia (37.7% vs. 6.4%,  $p < 0.001$ ) (342). A partir de este estudio, se realizó un análisis de sobrevida sin toxicidad grado 3-4 en este grupo de pacientes y se encontró que el Pemetrexed alcanzó mayor SG que el Docetaxel (HR=0.60, IC 95% 0.50-0.72,  $p < 0.0001$ ) y en el análisis de toxicidades grado 3-4 (neutropenia >5 días, neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, náusea, vómitos, diarrea, estomatitis y eventos neurosensoriales) también se demostró la ventaja del Pemetrexed sobre Docetaxel (HR=0.53, IC 95% 0.44-0.64,  $p < 0.0001$ ) (342,343).

60. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se sugiere** segunda línea con Docetaxel como una opción de manejo. **(Grado A, SIGN) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El beneficio en la sobrevida y la calidad de vida de Docetaxel en segunda línea de tratamiento en CPCNP es sustentado en 2 estudios fase III: TAX 317 y TAX 320. En el estudio TAX 317, se evaluaron 240 pacientes a recibir 100 mg/m<sup>2</sup> ó 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o el mejor cuidado de soporte. La mediana de sobrevida global fue 9 meses con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vs. 4.6 meses brindado por el mejor cuidado de soporte ( $p = 0.016$ ). La sobrevida global a 1 año fue 40% para Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> vs. 16% para cuidados de soporte ( $p = 0.016$ ). El análisis de la calidad de vida mostró una mejora significativa en los síntomas relacionados a la enfermedad en los pacientes que recibieron Docetaxel. El estudio TAX 320, evaluó 373 pacientes que recibieron Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup>, Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> o Vinorelbina o Ifosfamida. La tasa de respuesta parcial fue 12% con Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.001$ ), 8% con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ( $p = 0.036$ ) vs. 1% con Vinorelbina/Ifosfamida. La mediana de duración de la respuesta fue 7 meses. La sobrevida a 1 año fue 32% con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y 19% con Vinorelbina/Ifosfamida ( $p = 0.025$ ). En este estudio, se mostró que la exposición previa con Paclitaxel no influyó en la respuesta y sobrevida mostrada con Docetaxel. La tasa de respuesta con Docetaxel fueron equivalentes en la cohorte de pacientes que recibieron Paclitaxel previamente (10.5%) y en el grupo de pacientes que no recibieron previamente Paclitaxel (8.5%). Además, la tasa de sobrevida global a un año para pacientes sin terapia previa con Paclitaxel fue 33% con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> y 20% con Vinorelbina/Ifosfamida y en los pacientes que recibieron Paclitaxel previamente fue 30% y 17%, respectivamente. Docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas ofrece una mejora clínica significativa en la tasa de respuesta, tiempo a la progresión, sobrevida y calidad de vida como segunda línea de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado. Además, la exposición previa a Paclitaxel no disminuye la probabilidad de respuesta a Docetaxel, ni disminuyó la ventaja en la sobrevida con Docetaxel (344). Otro estudio fase III evaluó Docetaxel vs. Topotecan en pacientes con CPCNP avanzado. Los pacientes fueron randomizados a recibir Topotecan oral 2.3 mg/m<sup>2</sup> día 1-5 o Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días. En total se estudiaron 829 pacientes, la SG a 1 año fue 25.1% con Topotecan y 28.7% con Docetaxel. La mediana de sobrevida fue 27.9 semanas con Topotecan y 30.7 semanas con Docetaxel. Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa, una elevada tasa de sobrevida se observó en el grupo que recibió Docetaxel en forma permanente. La mediana del tiempo de progresión fue 11.3 semanas con Topotecan vs. 13.1 semanas con Docetaxel ( $p = 0.02$ ). La tasa de respuesta global fue 5% en cada grupo. Neutropenia grado 3/4 se presenta en forma más frecuente en los que recibieron Docetaxel (60% vs. 50%). Anemia y trombocitopenia grado 3/4 fue más

frecuente con Topotecan (26% vs. 10% y 26% vs. 7%, respectivamente) (345).

61. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se sugiere** segunda línea con Gemcitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó la actividad y toxicidad de Gemcitabina monoterapia como segunda línea de tratamiento en pacientes con CPCNP EC IIIB ó IV con recurrencia o fallo a un régimen de quimioterapia basado en platino. Ochenta y tres pacientes recibieron Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana por 3 semanas cada 28 días. Dieciseis (19%) pacientes lograron respuesta parcial y la mediana de duración de la respuesta fue 29 semanas (rango 6 a 50 semanas). El tratamiento fue bien tolerado, leucopenia y trombocitopenia grado 2-3 se presentó en 23% y 20% de los pacientes, respectivamente. La astenia leve fue observada en 16% de los pacientes y edema periférico en 5% de los pacientes. Náusea y vómitos se presentaron en 16% de los pacientes. Gemcitabina mostró una actividad significativa sin toxicidad relevante, principalmente en pacientes que mostraron respuesta a quimioterapia previa. Esto sugiere un posible rol de la Gemcitabina como segunda línea de tratamiento en pacientes con respuesta o enfermedad estable a algún régimen basado en platinos (346). Otro estudio fase II evaluó 31 CPCNP previamente tratados, 8 pacientes ingresaron con respuesta (definida como respuesta a primera línea de tratamiento mayor o igual a 3 meses) y 23 con enfermedad refractaria (definida como enfermedad en progresión a la primera línea de tratamiento o progresión antes de los 3 meses de tratamiento), estos pacientes recibieron Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cada 28 días. Lograron respuesta parcial el 6.5% de los pacientes y enfermedad estable 29%. La toxicidad grado 3-4 más frecuente fue la mielosupresión, pero solo ocurrió en el 8% de las dosis administradas, 52% de los pacientes evaluables tuvieron enfermedad estable o mejoraron su calidad de vida, 10 % declinó su calidad de vida y el resto no varió su calidad de vida. En general, los 31 pacientes presentaron una sobrevida global al año de 16% y una mediana de 5.1 meses. La conclusión de este estudio fue que la Gemcitabina como agente único es una opción terapéutica en pacientes con CPCNP refractarios a tratamiento (347).

62. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se sugiere** segunda línea con Ramucirumab/Docetaxel como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Ramucirumab, anticuerpo monoclonal que se dirige al dominio extracelular del receptor VEGFR-2 en combinación con Docetaxel fue aprobado por la FDA en Diciembre del 2014 como 2º línea de tratamiento en pacientes con CPCNP avanzado. Un estudio fase III comparó la eficacia y toxicidad de la combinación Ramucirumab 10mg/Kg y Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas hasta la progresión vs. placebo como tratamiento de segunda línea luego de exposición a platino en pacientes con CPCNP EC IV. La mediana de SG fue 10.5 meses para el grupo que recibió Ramucirumab/Docetaxel vs. 9.1 meses para el grupo placebo (HR 0.86, IC 95% 0.75-0.98, p=0.023), la mediana de SLP fue 4.5 meses para el grupo de la combinación vs. 3 meses en el grupo placebo (HR 0.76, 0.68-0.86, p<0.0001). Los eventos adversos más comunes de grado 3-4 fueron neutropenia (306, 49% en el grupo

de Ramucirumab/Docetaxel vs. 246, 40% en el grupo placebo, neutropenia febril (100, 16% vs. 6, 10%), fatiga (88, 14% vs. 65, 10%), leucopenia (86, 14% vs. 77, 12%) e hipertensión arterial (35, 6% vs. 13, 2%) (348).

**b. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes.**

63. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva y progresión de enfermedad a un TKI de primera línea, **se recomienda** Osimertinib en portadores de la mutación T790M. **(Alta, ASCO) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En marzo del 2017, la FDA aprobó Osimertinib para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación T790M positiva, detectado mediante un test aprobado por la FDA en pacientes que han progresado durante o después de una primera línea con Erlotinib, Gefitinib o Afatinib. Esto basado en un estudio fase III AURA 3, que aleatorizó 419 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado T790M positivo, que presentaron progresión de enfermedad después de una primera línea de tratamiento con un TKI anti-EGFR en un ratio de 2:1 a recibir Osimertinib 80 mg una vez al día o Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> más Carboplatino 5 AUC o Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas hasta completar 6 ciclos; el mantenimiento con Pemetrexed fue permitido. La mediana de duración de la SLP fue significativamente mayor con Osimertinib que con quimioterapia basada en platino y Pemetrexed (10.1 meses vs. 4.4 meses, HR 0.30, p<0.001). La tasa de respuesta objetiva fue significativamente mejor con Osimertinib (71%) que con la terapia basada en platinos más Pemetrexed (31%) (OR para la respuesta objetiva fue 5.39, p<0.001). Entre los 144 pacientes con metástasis al sistema nervioso central, la mediana de SLP fue mayor entre los pacientes que recibieron Osimertinib que entre los que recibieron una terapia basada en platino y Pemetrexed (8.5 meses vs. 4.2 meses, HR 0.32, IC 95% 0.21-0.49). La proporción de pacientes con eventos adversos grado 3 o mayor fue significativamente menor con Osimertinib (23%) que con la terapia basada en platinos y Pemetrexed (47%). Por tanto, Osimertinib presentó una eficacia significativamente mayor comparado con terapia basada en platinos y Pemetrexed en pacientes con CPCNP con mutación T790M positiva (incluyendo aquellos pacientes con metástasis del SNC) que presentaron progresión de enfermedad a una primera línea basada en TKI anti-EGFR (349).

64. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva y progresión oligometastásica a un TKI de primera línea, **se recomienda** terapia local y continuar con el TKI como una opción de manejo. **(Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II ASPIRATION tuvo por objetivo determinar la eficacia de Erlotinib en primera línea y posterior a la progresión en pacientes con CPCNP EC IV y mutación sensibilizante del EGFR con estado funcional (ECOG) 0-2. Se incluyeron 208 pacientes con una mediana de seguimiento fue 11.3 meses; de 207 pacientes con intención a

tratar, 176 presentó algún evento (171 progresaron y 5 fallecieron), de este grupo 78 discontinuó tratamiento y 93 continuaron con Erlotinib después de la progresión. La supervivencia libre de progresión con Erlotinib en primera línea fue 10.8 meses. La SLP luego de la primera línea y después de la progresión en el subgrupo de pacientes que recibieron Erlotinib más allá de la progresión fue 11 y 14.1 meses, respectivamente. La tasa de respuesta global fue 66.2% y la tasa de control de enfermedad fue 82.6%. La mediana de SG fue 31 meses. Los eventos adversos serios fueron reportados en 27.1% y al menos un evento adverso grado 3 fue experimentado en el 50.2% de los pacientes. La sensibilidad y especificidad del análisis mutacional de EGFR fue 77% y 92%, respectivamente. Por tanto, ASPIRATION es el estudio fase II que soporta la eficacia de Erlotinib como terapia de primera línea y más allá de la progresión en pacientes con CPCNP con EGFR mutado retardando la terapia de rescate en pacientes seleccionados (350). El estudio fase IIb/III LUX-Lung 1 evaluó pacientes con CPCNP tipo adenocarcinoma EC IIIB y IV con ECOG 0-2 expuestos a 1 ó 2 líneas de quimioterapia y que presentaron progresión de enfermedad después de al menos 12 semanas de tratamiento con Erlotinib o Gefitinib, 585 fueron randomizados a recibir Afatinib 50 mg diarios y cuidado de soporte vs. placebo y cuidado de soporte. Al comparar el brazo de placebo vs. Afatinib, se obtuvo una significativa disminución de la tos ( $p < 0.0001$ ), disnea ( $p = 0.006$ ) y dolor ( $p = 0.006$ ). Afatinib también mejoró significativamente las puntuaciones medias del tiempo para el inicio de la tos ( $p < 0.0001$ ), disnea ( $p = 0.0161$ ) y dolor ( $p = 0.0056$ ); además, retrasó significativamente el tiempo de deterioro por tos ( $p < 0.001$ ); y mostró una tendencia a retrasar la disnea ( $p = 0.170$ ) y el dolor ( $p = 0.287$ ). De acuerdo con el perfil de eventos adversos de Afatinib, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Afatinib presentó diarrea, disfagia y apetito ( $p < 0.05$ ); sin embargo, en comparación con placebo, Afatinib mejoró significativamente la calidad de vida evaluada con el cuestionario EQ-5D, el funcionamiento físico y la fatiga ( $p < 0.05$ ) (351).

65. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con re-arreglo ALK positivo y progresión oligometastásica a inhibidor de ALK, **se recomienda** terapia local y continuar con el inhibidor ALK. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó 33 pacientes con CPCNP avanzado ALK positivo y enfermedad controlada con Crizotinib y que a la progresión continuaron con la misma droga. Evidenció que la terapia inicial con Crizotinib mostró una tasa de respuesta objetiva de 63.6% y 8.6 meses, respectivamente; y posterior a la progresión, mostró una mediana de SLP de 16 semanas, y en los pacientes con progresión al sistema nervioso central, pero sin enfermedad sistémica fue 30 semanas. Los pacientes que recibieron terapia local después de la progresión de enfermedad presentaron una significativa mayor supervivencia libre de progresión comparado con los que no recibieron tratamiento local ( $p = 0.039$ ). El análisis de regresión multivariado mostró que la SLP con una terapia inicial con Crizotinib y terapia local fueron predictores independientes para la SLP luego de progresión a la terapia con Crizotinib más allá de la progresión. Este estudio provee evidencia del beneficio del uso continuo de Crizotinib en pacientes ALK positivo con enfermedad progresiva (352). Un estudio multicéntrico retrospectivo fue conducido para comparar la SG entre los pacientes que recibieron Alectinib y Crizotinib más allá de la progresión. Sesenta y uno pacientes con CPCNP y re-arreglo del ALK fueron evaluados, 46 pacientes fueron tratados con inhibidores ALK, 28 con Alectinib y 13 con ambos inhibidores de ALK. La tasa de respuesta fue 66.7% para los pacientes tratados con Crizotinib y 80.8% para el grupo tratado con Alectinib. En todos los pacientes, el tiempo libre de fallo al tratamiento y supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con Alectinib comparado al grupo de Crizotinib. El análisis de subgrupo reveló un mayor tiempo de fallo al tratamiento para Alectinib comparado

con Crizotinib en población no expuesta a un inhibidor de ALK. La SG fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Alectinib que en los pacientes tratados con Crizotinib. El tiempo al fallo del tratamiento y la SG tuvo una tendencia a ser mayor en los pacientes tratados secuencialmente con Crizotinib y luego con Alectinib después de fallo a Crizotinib que en aquellos tratados con solo Alectinib (353).

66. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con alguna mutación sensibilizante y progresión de enfermedad a un TKI de primera línea, **se sugiere** quimioterapia sistémica como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Los TKI en pacientes con CPCNP con mutación sensibilizante del EGFR son eficaces como terapia de primera línea, sin embargo, después del fracaso a ellos es controversial el uso de alguna segunda línea que dé mejores resultados. Dos estudio retrospectivos mencionados a continuación encontraron tasas de respuesta entre 14 - 18% cuando se utilizó quimioterapia basada en sales de platino. Un análisis retrospectivo que incluyó 195 pacientes con CPCNP avanzado (EC IIIb y IV), donde 95 de ellos tuvieron mutación sensibilizante del EGFR recibieron Gefitinib en primera línea y al menos una segunda línea de quimioterapia. Una segunda línea basada en sales de platino o taxanos estuvieron asociados con una tasa de respuesta más alta quimioterapia, mientras que una combinación de quimioterapia basada en sales de platino alcanzó una mejor SG. Una terapia de segunda línea con Gemcitabina/sales de platino resultó en una mejor SG que Erlotinib en pacientes con mutación sensibilizante del EGFR ( $p=0,03$ ), pero no en pacientes sin mutación sensibilizante del EGFR ( $p=0.78$ ). El estudio sugirió que, después del fracaso de la terapia de primera línea con Gefitinib, los regímenes de combinación de segunda línea basados en sales de platino se asociaron con una mejor SG que otros regímenes, incluido el Erlotinib (354). Un análisis retrospectivo que incluyó 78 pacientes con CPCNP avanzado con mutación sensibilizante del EGFR con resistencia adquirida a TKI fueron tratados con Erlotinib y quimioterapia (34) y con quimioterapia sola (44). La tasa de respuesta objetiva fue 41% para aquellos tratados con Erlotinib y quimioterapia y del 18% para aquellos tratados sólo con quimioterapia (OR 0.2, IC 95%, 0.05 - 0.78,  $p=0.02$ ). Sin embargo, no hubo diferencias en SLP ni en SG, la mediana de SLP fue de 4.4 meses para los pacientes tratados con Erlotinib y quimioterapia y de 4.2 meses para los pacientes tratados con quimioterapia sola ( $p=0.34$ ); la mediana de SG fue 14.2 meses para el tratado con Erlotinib y quimioterapia y de 15 meses para los pacientes tratados con quimioterapia sola ( $p=0.37$ ). Por tanto, se observó una mejor tasa de respuesta cuando se trató con la asociación quimioterapia y Erlotinib pero ninguna diferencia en las tasas de sobrevida (355).

#### iv. Tratamiento de 3ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.

67. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma sin mutaciones sensibilizantes del EGFR, ALK y ROS1 que han sido expuestos a quimioterapia con o sin Bevacizumab e inmunoterapia, **se sugiere** agente único con Pemetrexed como una opción de manejo. **(Baja, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Pemetrexed ha sido aprobado en 2º línea de tratamiento en CPCNP, sin embargo su rol en 3º línea aún es controversial. Un estudio retrospectivo que incluyó 100 pacientes con CPCNP avanzado evaluó la eficacia del Pemetrexed en 2º y 3º línea de tratamiento así como los factores predictivos. Pemetrexed fue usado como 2º línea de tratamiento en el 30% de los pacientes y como 3º línea en el 70% de ellos. La mediana de SLP fue 3.03 meses, la tasa de respuesta objetiva fue 12% y el perfil de toxicidad fue favorable. Cuando se comparó la mediana de SLP del Pemetrexed en ambos grupos (2º y 3º línea) no hubo diferencia significativa (3.07 vs. 2.83 meses,  $p=0.86$ ). Cuando se evaluaron los factores predictivos, el mal estado funcional se asoció significativamente a una disminución de la SLP (356). Otro estudio retrospectivo que analizó 42 pacientes con CPCNP de células no escamosas tratados con Pemetrexed en 2º, 3º y 4º línea de tratamiento también demostró su eficacia. La mediana de SG en 2º línea fue 10 meses y en pacientes con Pemetrexed en 3º y 4º línea fue 6.5 meses (357).

68. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma sin mutaciones sensibilizantes del EGFR, ALK y ROS1 que han sido expuestos a quimioterapia con o sin Bevacizumab e inmunoterapia, **se sugiere** agente único con Docetaxel como una opción de manejo. **(Baja, ASCO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo revisó los datos de 123 pacientes con CPCNP que recibieron tercera o cuarta línea de quimioterapia con Pemetrexed o Docetaxel, 85 pacientes en tratamiento con Pemetrexed y 38 pacientes con Docetaxel. No hubo diferencia en la tasa de respuesta y perfil de toxicidad, cuando se usó Pemetrexed como tercera o cuarta línea de tratamiento; tampoco, hubo diferencia con Docetaxel en tercera vs. cuarta línea de tratamiento. No se encontró diferencia entre Docetaxel y Pemetrexed en la tasa de respuesta y tasa de control cuando fueron utilizados como cuarta línea de tratamiento. Docetaxel usado en cuarta línea de tratamiento presentó una alta incidencia de neutropenia y mayor frecuencia de uso de factor estimulante de colonias, comparado con Pemetrexed en cuarta línea de tratamiento. La mediana de SLP fue 2.6 meses y 3.8 meses cuando se utilizó Pemetrexed como tercera y cuarta línea de tratamiento, respectivamente ( $p=0.4$ ). La mediana de SLP fue 3.8 meses y 4.8 meses cuando se utilizó Docetaxel como tercera y cuarta línea de tratamiento, respectivamente ( $p=0.882$ ). No se encontró una diferencia entre la SLP con Pemetrexed vs. Docetaxel, cuando fueron utilizados en tercera y cuarta línea de tratamiento. La mediana de SG fue 13.4, 12.2, 13.2 y 13 meses para Pemetrexed en tercera y cuarta línea de tratamiento y Docetaxel en tercera y cuarta línea de tratamiento, respectivamente. Este estudio retrospectivo mostró que utilizar Docetaxel es una alternativa de tratamiento en tercera o cuarta línea de tratamiento en pacientes con buen estado funcional (358).

#### v. Manejo de la metástasis cerebral.

69. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, **se recomienda** radiocirugía estereotáxica como una opción de manejo. **(Grado C, CCA) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

**Resumen de la evidencia:** La RT Holo craneal asociado a la radiocirugía estereotáxica (SRS) logra un mejor control del tumor cerebral, sin embargo deteriora la función cognitiva, por lo que el rol de la RT Holo craneal sumada a SRS es controversial, más aún si el compromiso cerebral es limitado (1 a 3 metástasis cerebrales). Un estudio aleatorizado de 132 pacientes con metástasis cerebral de diferentes neoplasias incluido cáncer de pulmón, con 1 a 4 metástasis cerebrales menores de 3 cm de diámetro fueron randomizados a tratamiento con radioterapia Holo craneal y SRS (65 pacientes) vs. solo SRS (67 pacientes). La mediana de SG y la SG al año fue 7.5 meses y 38.5% en el grupo de RT Holo craneal más SRS y 8 meses y 28.4% en el grupo de solo SRS (p=0.42). La tasa de recurrencia cerebral a 12 meses fue 46.8% para el grupo de la combinación vs. 76.4% para el grupo de solo SRS (p<0.001). La muerte atribuida a causas neurológicas fue 22.8% en el grupo de la combinación vs. 19.3% en el grupo de solo SRS (p=0.64). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la preservación de la función neurológica, función sistémica o efectos adversos del tratamiento entre ambos grupos (365). Otro estudio randomizado que incluyó 213 pacientes con CPCNP con 1 a 3 metástasis cerebrales fueron randomizados a RT Holo craneal más SRS (102 pacientes) vs. solo SRS (111 pacientes); la dosis de RT Holo craneal fue 30 Gys en 12 fracciones, la dosis de SRS fue 18 a 22 Gys en el grupo de SRS más RT Holo craneal y de 20 a 24 Gys en pacientes que recibieron solo SRS. El objetivo principal del estudio fue medir el deterioro cognitivo definido como disminución de > 1 desviación estándar a los 3 meses de iniciado el tratamiento en pacientes que completaron el tratamiento, los objetivos secundarios fueron falla intracraneal, calidad de vida, independencia funcional, estado cognitivo y SG. El deterioro cognitivo fue menor en los pacientes que recibieron solo SRS vs. los que recibieron RT Holo craneal más SRS (63.5% vs. 91.7% respectivamente, IC 90%, -41.9% to -14.4%, p<.001). La calidad de vida a los 3 meses fue mejor con solo SRS (p=0.001) y el tiempo de falla intracraneal fue significativamente menor en el grupo solo SRS (HR 3.6, IC 95%, 2.2-5.9, p<0.001). No hubo diferencia significativa cuando se evaluó la independencia funcional a los 3 meses entre ambos grupos (p=0.26). La mediana de SG fue 10.4 meses para solo SRS vs. 7.4 meses para el grupo que recibió RT Holo craneal más SRS (HR 1.02, IC 95% 0.75-1.38, p=0.92). Para los que sobrevivieron por largo tiempo, la incidencia de deterioro cognitivo a los 3 meses fue menor con SRS sola (45.5% vs. 94.1%, diferencia -48.7%, IC 95% -87.6% - -9.7%, p=0.007) y a los 12 meses (60% vs. 94.4%, diferencia -34.4%, IC 95% -74.4% - 5.5%, p=0.04) (92,357,360). Por tanto, en pacientes con metástasis cerebral limitada (1 a 3) es mejor el tratamiento con radiocirugía sola que añadir la RT Holo craneal, pues el deterioro cognitivo a los 3 meses y el tiempo de falla intracraneal es menor y la calidad de vida es mejor, a pesar de no demostrar beneficio en las tasas de sobrevida.

70. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, **se recomienda** resección quirúrgica seguido de radiocirugía estereotáxica o radioterapia Holo craneal como opciones de manejo. **(Grado C, CCA) (Grado B, SIGN) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase III randomizado tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la resección quirúrgica de la metástasis cerebral de un tumor primario extracranial. Pacientes con metástasis cerebral única fueron aleatorizados a resección quirúrgica del tumor cerebral seguido de radioterapia (grupo de cirugía) o biopsia con aguja y radioterapia (grupo de radioterapia). Cuarenta y seis pacientes (25 en el grupo de cirugía y 23 en el grupo de radioterapia) conformaron el grupo de estudio. La tasa de recurrencia en el sitio de la metástasis original fue menos frecuente en grupo de cirugía que en el grupo de radioterapia (5/25, 20% vs. 12/23, 52%,  $p=0.02$ ). La supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo de cirugía (mediana de 40 semanas vs. 15 semanas en el grupo de radioterapia,  $p=0.01$ ) y los pacientes tratados con cirugía permanecieron funcionales por más tiempo (mediana de 38 semanas vs. 8 semanas en el grupo de radioterapia,  $p=0.005$ ). Este estudio concluyó, que los pacientes con cáncer y con una metástasis única a nivel cerebral que son sometidos a resección quirúrgica de la metástasis y reciben radioterapia tienen mayor supervivencia y presentan menor recurrencia cerebral con una mejor calidad de vida que los pacientes que solo reciben radioterapia (363). Algunos proponen el uso de la resección quirúrgica seguido de radiocirugía a la cavidad con la intención de disminuir el riesgo de problemas neurocognitivos. Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo analizar los resultados de la radiocirugía estereotáxica adyuvante a la cavidad reseçada sin radioterapia al cerebro. Setenta y dos pacientes con 76 cavidades fueron tratadas. La radiocirugía fue administrada a dosis mediana marginal de 18.6 Gy con objetivo promedio de volumen tumoral de 9.8 cm (rango, 0.1- 66.8 cm<sup>3</sup>). Con una mediana de seguimiento de 8.1 meses, 65 pacientes tuvieron un seguimiento imagenológico para el análisis. La tasa de control local a los 6 y 12 meses fueron 88% y 79%, respectivamente. En el análisis univariado, el incremento en los valores del índice conformacional fueron el único tratamiento que se correlacionó en forma significativa mostrando una mejora en la tasa de control local. La tasa de control local fue 100% por lo menos el cuartil conformacional comparado con 63% para los cuartiles. El volumen objetivo, dosis y el número de sesiones no fueron estadísticamente significativas. La administración de radiocirugía administrada a la cavidad de la metástasis cerebral reseçada resulta en una tasa de control de 79% a los 12 meses, este valor comparado con los resultados históricos de observación (54%) y radioterapia Holo craneal (80-90%) son mejores (368).

71. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con compromiso cerebral múltiple, **se recomienda** radioterapia Holo craneal. **(Grado A, CCA) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las metástasis cerebrales afectan a más del 40% de los pacientes con CPCNP y en los casos técnicamente inoperables con metástasis múltiple la RT Holo craneal asociado a corticoides es el tratamiento estándar, sin embargo no hay estudios randomizados que demuestren que la RT Holo craneal mejore la calidad de vida o las tasas de supervivencia. Un estudio fase III que incluyó 538 pacientes con CPCNP metastásico cerebral, no tributarios de cirugía ni radiocirugía estereotáxica (SRS) fueron randomizados a recibir RT Holo craneal 20 Gy en 5 fracciones, más dexametasona y cuidado de soporte o a solo recibir cuidados de soporte. La mediana de edad de los pacientes fue 66 años, 38% tuvieron una puntuación de Karnofsky < 70%, 54% presentaron metástasis extracranial y 30% metástasis cerebral solitaria. No se encontró diferencia significativa en tasa de SG entre ambos tratamientos (HR 1.05, IC 95%, 0.89 – 1.26). La diferencia entre la media de la calidad ajustada a años de vida fue - 1.9 años (RT Holo craneal más cuidado de soporte 43.3 vs. cuidado de soporte 41.4, calidad ajustada a días de vida)(369). Una revisión realizada por el registro de estudios controlados de Cochrane (CENTRAL) de 39 estudios controlados que incluyeron 10 835 pacientes con metástasis cerebrales comparó radioterapia holocraneana sola vs. otros

tratamientos. Dos estudios randomizados controlados de pacientes con 3 ó más metástasis cerebrales fueron tratados con SRS sola vs. RT Holo craneal más SRS, no se demostró diferencia significativa en SG (HR 0.98, CI 95%, 0.71-1.35, p=0.88), sin embargo la adición de RT Holo craneal a SRS mejoró el control local (HR 2.61, CI 95%, 1.68 - 4.06, p< 0.0001). Otros dos estudios controlados que incluyeron pacientes con metástasis cerebrales múltiples (4 ó más) no encontraron beneficio en SG con el uso de RT Holo craneal más SRS al compararla con RT Holo craneal sola (HR 0.61, IC 95%, 0.27-1.39, p=0.24), sin embargo si existe un mejor control local cerebral cuando se usa la combinación (HR 0.35, IC 95%, 0.20-0.61, p=0.0003) (370).

72. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma EC IV con metástasis cerebral tratada, **se sugiere** la adición de Bevacizumab a la quimioterapia de primera línea como una opción de manejo. **(Grado 2B, CHEST) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II AVF3752g (PASSPORT) tuvo como objetivo evaluar la incidencia de hemorragia del SNC grado  $\geq 2$  por Bevacizumab en pacientes con CPCNP con metástasis cerebrales tratadas con un mínimo de intervalo de tiempo de 4 semanas entre el fin del tratamiento del compromiso cerebral y el inicio de Bevacizumab. Este estudio multicéntrico enroló 115 pacientes con CPCNP de tipo no escamoso en primera y segunda línea de tratamiento en el set metastásico. Los pacientes en primera línea recibieron Bevacizumab (15 mg/kg) cada 3 semanas con dupleta de quimioterapia basada en platinos o Erlotinib y los pacientes en segunda línea recibieron Bevacizumab con agente único de quimioterapia o Erlotinib hasta progresión de la enfermedad o muerte. La mediana de seguimiento fue 6.3 meses, con una mediana de 5 ciclos con Bevacizumab no se reportaron episodios de hemorragia del SNC de grado  $\geq 2$ . (IC 95%, 0.0% - 3.3%). Se reportaron 2 eventos adversos de grado 5, estos fueron hemorragias pulmonares ocurridas durante el tratamiento y 6 semanas luego del corte de tiempo de seguimiento y un efecto adverso de grado 4 que fue hemorragia no pulmonar ni del SCN; 26 pacientes (24.5%) discontinuaron el tratamiento por algún tipo de evento adverso y 37 (34.9%) debido a progresión de enfermedad. Por tanto, la adición de Bevacizumab a una dupleta o agente único de quimioterapia o Erlotinib en pacientes con CPCNP con metástasis tratadas muestra seguridad y está asociado a baja incidencia de hemorragia del SNC (371).

#### vi. Manejo de la metástasis ósea.

73. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV A con compromiso óseo, **se recomienda** radioterapia externa convencional con o sin bisfosfonatos o Denosumab. **(Grado A, CCA) (Grado B, SIGN) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El ensayo 97-14 del Grupo de Oncólogos de Radioterapia (RTOG) que incluyó 909 pacientes con dolor oncológico por metástasis ósea no reveló diferencias entre la RT a una dosis de 8 Gy en 1 fracción (radioterapia de fracción única, RTFU) y la RT a 30 Gy en 10 fracciones (radioterapia multifracción, RTMF) en términos de alivio del dolor (62% vs 70% para RTMF vs. RTFU, respectivamente, p=0.59), ni en el desuso de narcóticos luego de 3 meses de tratamiento (24% vs 27%, respectivamente, p=0.76). Las toxicidades agudas grado

2-4 en general y la toxicidad gastrointestinal aguda grado 2 - 4 fueron estadísticamente significativas para ambos tratamientos, siendo mayores para RTMF (20% vs. 10%,  $p=0.01$  y 14% vs. 6%,  $p=0.01$ ) y la toxicidad tardía fue rara. La RTFU produjo una alta tasa de retratamiento a los 3 años al compararse con RTMF (15% vs. 5%,  $p=0.01$ ) (372). Una revisión sistemática de 16 estudios randomizados de radioterapia paliativa por metástasis óseas encontró tras un análisis con intención a tratar que la tasa de respuesta global y la respuesta completa en el alivio del dolor fue similar para RTFU como para RTMF (58% vs. 59% y 23% vs. 24%, respectivamente). La probabilidad de retratamiento fue 2.5 veces mayor en los pacientes que recibieron RTFU comparado a los que recibieron RTMF ( $p<0,00001$ ). No se observaron diferencias significativas con respecto a las toxicidades agudas entre ambos brazos (373). Un estudio randomizado fase III que incluyó 1776 pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (excepto mama y próstata) y Mieloma múltiple recibieron Denosumab 120 mg SC o Ácido Zoledrónico 4 mg EV con suplementos de calcio y vitamina D. Los eventos esqueléticos relacionados a metástasis óseas incluyeron fracturas patológicas con necesidad de cirugías ortopédicas o radioterapia para evitar mayor daño estructural y compresión medular o radicular. El Denosumab retrasó significativamente el tiempo hasta el primer evento esquelético relacionado (HR 0.81, IC 95% 0.68-0.96), el desarrollo de dolor moderado o intenso (HR 0.81, IC 95% 0.66 a 1.00) y el empeoramiento del dolor (HR 0.83, IC 95%, 0.71-0.97) en comparación con el Ácido zoledrónico. Las tasas de eventos adversos fueron del 96% en ambos grupos. La hipocalcemia de grado 3 y 4, fue más frecuente en los pacientes tratados con Denosumab (4% vs. 2%) y la osteonecrosis de mandíbula se produjo con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Ácido Zoledrónico (0.8% vs. 1.1%) (374).

**vii. Manejo locorregional en cáncer de pulmón de células no pequeñas recurrente.**

74. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y obstrucción endobronquial, **se recomienda** radioterapia externa, braquiterapia o colocación de stent como opciones de manejo. **(Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio randomizado evaluó la calidad de vida en 99 pacientes que recibieron braquiterapia endobronquial (15 Gys a 2 cm del tejido normal) o radioterapia externa (30 Gys en 10 - 12 días) como tratamiento primario paliativo en CP avanzado. Por medio de un cuestionario de 11 síntomas o signos clínicos se evaluó el cese o alivio de ellos, el mejoramiento del estado funcional y la calidad de vida. Ambos tratamientos produjeron buenos niveles de alivio de los síntomas. Los efectos secundarios tardíos fueron similares en ambos grupos. El estado funcional de los pacientes se mantuvo y cambió de manera similar con el tiempo en ambos grupos. La radioterapia externa obtuvo una mejor duración de paliación. El 28% de los pacientes con radioterapia externa requirieron braquiterapia endobronquial (en una mediana de intervalo de 304 días) mientras que el 51% de los pacientes con braquiterapia endobronquial posteriormente tuvieron radioterapia externa (con una mediana de intervalo de 125 días). Hubo una ganancia modestamente significativa en la sobrevida con radioterapia externa inicial (287 vs. 250 días). Se prefiere radioterapia externa fraccionada a braquiterapia endobronquial como tratamiento inicial en pacientes porque proporciona un mejor estado funcional y una paliación más sostenida con menos retratamientos y una ganancia modesta en el tiempo de sobrevida (375,376). Una revisión realizada por el registro de estudios controlados de Cochrane (CENTRAL), MEDLINE (OvidSP), EMBASE (Ovid) y otros 14 estudios randomizados y controlados compararon la efectividad de la braquiterapia endobronquial con otros regímenes de tratamiento en el manejo paliativo de la obstrucción endobronquial. Esta revisión incluyó 953 pacientes con CPCNP avanzado con obstrucción endobronquial en los cuales se comparó la efectividad del uso de braquiterapia endobronquial vs. RT sola, braquiterapia endobronquial más radioterapia externa vs. radioterapia externa, braquiterapia endobronquial más QT vs. braquiterapia endobronquial y otros. Luego de un análisis se concluyó que la radioterapia externa sola es más efectiva para paliar los síntomas que la braquiterapia endobronquial, aunque no existen pruebas concluyentes para recomendar la asociación braquiterapia endobronquial más radioterapia externa o con QT; en pacientes selectos previamente tratados con radioterapia externa se recomienda braquiterapia endobronquial (377). La colocación de stents en las vías respiratorias proporciona una paliación inmediata y efectiva, sin embargo el beneficio en la sobrevida es controversial. Un estudio retrospectivo de 65 pacientes con cáncer de pulmón avanzado con obstrucción de vía aérea superior y portadores de stent, encontró una mejoría rápida y significativa en el 98% de los pacientes al colocarles éste dispositivo. Las tasas de morbilidad y mortalidad fueron 22% y 8%, respectivamente. La mediana de SG fue 6.2 meses y la SG a 1 año fue 25.2%. La colocación de stent seguido de un tratamiento oncológico proporcionó un aumento de 4 meses en la SG, aunque ésta no cambió significativamente (378).

75. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional técnicamente resecable, **se sugiere** re-resección. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo que incluyó 29 pacientes con CPCNP sometidos a resección tras recurrencia pulmonar evaluó el beneficio y riesgo de la cirugía. La mediana de tiempo entre la 1ª resección y la re-resección fue  $25.4 \pm 15.1$  meses cuando se trató de un segundo cáncer de pulmón ( $n=20$ ) y  $8.9 \pm 5.7$  meses en enfermedad recurrente ( $n=9$ ). Los tipos de cirugías en las re-resecciones fueron neumonectomías completas en 11 pacientes, lobectomías en 5 pacientes, 12 resecciones en cuña y resección con anastomosis de tráquea en 1 paciente. La morbilidad fue observada en 6 (21%) pacientes y la mortalidad hospitalaria en 2 (7%) pacientes después de la re-resección pulmonar. La recidiva tumoral después de la re-resección se observó en 14 pacientes (48%). La SG a 5 años fue del 69% y la SLE a 5 años después de la re-resección fue del 44%. No se encontraron diferencias significativas entre las tasas de SG y SLE entre el grupo de pacientes con segundos cánceres de pulmón y recurrencias pulmonares. La tasa de recurrencia después de la re-resección fue significativamente diferente entre los pacientes sometidos a resección en cuña y los pacientes sometidos a lobectomías y neumonectomía completas ( $p=0.008$ ), pero la tasa de supervivencia luego de la re-resección no fue significativamente diferente entre estos grupos de pacientes ( $p=0.41$ ). Por tanto los autores concluyen que la re-resección para el cáncer de pulmón recurrente se puede realizar con una mortalidad y morbilidad aceptable (379).

76. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional técnicamente irresecable, **se recomienda** radioterapia externa o radioterapia ablativa estereotáxica como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El manejo de la recurrencia locorregional del CPCNP operado de inicio sigue siendo un desafío para la prolongación de las tasas de supervivencia y la radioterapia externa puede ser una opción de manejo. Un estudio retrospectivo de 74 pacientes con CPCNP con recurrencia locoregional recibió radioterapia radical en distintas modalidades: el 6.8% (5) de los pacientes recibió radioterapia conformacional en 3D, el 83.8% (62) recibió radioterapia de intensidad modulada y el 9.4% (7) radioterapia ablativa estereotáxica. La SG a 2 años fue 84.2%, la SLP a 2 años 42.5%, la SLRL a 2 años 70% y la SLMD a los 2 años fue 50.9%. Los eventos adversos de grado 3 y 4 incluyeron neutropenia (10.8%), esofagitis (9.5%), neumonitis (1.4%) y vómitos (1.4%). En el análisis univariado y multivariado se encontró que la dosis biológica efectiva alta de radiación se asoció con una mayor SLRL (HR 0.31, IC 95% 0.11 - 0.89,  $p=0.016$ ) y el estado del EGFR no mutado brinda una mayor SLMD (HR 0.38, IC 95% 0.17 - 0.85,  $p=0.019$ ) (380). Un estudio retrospectivo de 28 pacientes con CPCNP con recurrencia locoregional luego de la cirugía fueron tratados con radioterapia ablativa estereotáxica como una alternativa de rescate por edad avanzada, comorbilidades o ninguna respuesta a otros tratamientos. La RC se dio en el 16% de los pacientes y la RP en el 71% de ellos, la progresión local se observó en 3 pacientes, la recurrencia regional en 5 pacientes y la progresión a distancia ocurrió en 10 pacientes. La SG y la SLE a 2 años fue del 57.5% y 36.6%, respectivamente. La neumonitis aguda por radiación ocurrió en 5 pacientes, 2 experimentaron grado 2 y 1 paciente grado 3 (381). Por tanto, la radioterapia ablativa estereotáxica podría tener un papel alternativo en los pacientes con recurrencia locorregional no aptos o resistentes a otro tipo de tratamientos.

77. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia ganglionar mediastinal y/o obstrucción de vena cava superior, **se recomienda** quimioterapia y radioterapia concurrente. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La estrategia de manejo de las recurrencias locorregionales en CPCNP aún no se han establecido claramente, pues no se cuenta con estudios prospectivos randomizados que analicen las diferentes opciones. Un estudio retrospectivo incluyó 74 pacientes con CPCNP operados con recurrencias locorregionales e investigó la eficacia y seguridad de la RT y la QT/RT con intención curativa. La recurrencia locorregional se definió como la recidiva en el muñón bronquial o en áreas adyacentes, en ganglios hiliares ipsilaterales, ganglios mediastinales y/o ganglios supraclaviculares. 56 pacientes recibieron RT sola y 18 recibieron QT/RT. La radioterapia conformacional en 3D fue administrada hasta un total de 50 - 70 Gy en lesiones pulmonares y ganglios linfáticos regionales seguidos de boost cuando era necesario y la quimioradioterapia administrada se basó en sales de platino. La mayoría de los pacientes recibieron 60 Gy en 30 fracciones en ambos grupos. En el grupo que recibió QT/RT, la tasa de SLP a 2 años, la mediana de SLP y la SG fue 44,4%, 19 meses (IC 95% 0-41.9 meses), y 79.6 meses (IC 95% 8.2-151 meses), respectivamente, y en el grupo que recibió RT sola, la tasa de SLP a 2 años, la mediana de SLP y la SG fueron 25%, 10.6 meses (IC 95% 8.7-12.9 meses) y 33.1 meses (IC 95% 17.9-48.3 meses), respectivamente. El perfil de eventos adversos fue aceptable, no hubo muertes relacionadas al tratamiento en ninguno de los grupos. El análisis multivariado encontró que el tratamiento en la recurrencia con QT/RT estuvo asociado significativamente con un mayor tiempo de SLP y SG. Por tanto, en este estudio descriptivo la QT/RT dio mejores resultados en tasas de sobrevida con una seguridad aceptable, sin embargo son necesarios estudios prospectivos randomizados (382).

78. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y obstrucción de vena cava superior, **se recomienda** radioterapia externa. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo de 18 pacientes con CPCNP avanzado con síndrome de vena cava superior (SVCS), de los cuales 13 pacientes (72%) presentaron SVCS antes del diagnóstico patológico de cáncer de pulmón y 5 (28%) pacientes con cáncer de pulmón presentaron progresión de enfermedad con SVCS después de recibir quimioterapia. Además, 12 (68%) pacientes alcanzaron un alivio subjetivo al completar la radioterapia externa a título paliativo, 11 (62%) de ellos recibieron 4 Gy por fracción y la mediana de la dosis biológicamente equivalente administrada fue 28 Gys. 6 (33%) recibieron quimioterapia durante el curso del tratamiento; la mediana de SG para esta cohorte de pacientes fue  $3 \pm 1.85$  meses y la SG al año fue 7%. El análisis multivariado confirmó que los pacientes con SVCS y con un buen estado funcional ( $p=0.02$ ) tienen una SG superior (383). Por tanto, la RT alivia de forma efectiva el SVCS, pero la mala SG asociada a CPCNP avanzado necesita de un enfoque multimodal para mejores resultados.

79. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y obstrucción de vena cava superior por compromiso extrínseco, **se recomienda** colocación de stent. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo de 41 pacientes con diagnóstico de CP avanzado y obstrucción de vena cava superior portadores de stents autoexpandibles tuvo

como objetivo evaluar la eficacia y las complicaciones del procedimiento. El promedio de edad de los pacientes fue 59 años y los tipos histológicos fueron: carcinoma de células pequeñas (11), adenocarcinoma (8), carcinoma de células escamosas (9), carcinoma de células grandes (9), y otros (4). El intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la colocación del stent fue 14 días. 18 pacientes recibieron QT, 1 paciente RT, 14 pacientes recibieron quimiorradioterapia y en 6 pacientes no se especificó el tipo de tratamiento. El procedimiento consistió en la inserción de 1 (73%) ó 2 (27%) stents, con una longitud y un calibre promedio de 7.5 cm y 14 mm, respectivamente. No se informó complicación importante en el seguimiento a corto y largo plazo. Se observó mejoría sintomática para todos los pacientes dentro de las 48 horas. La mediana de SG después del stent fue de 6.7 meses (375). Otro estudio retrospectivo de 12 pacientes con CP avanzado y síndrome obstructivo de vena cava superior portadores de stents autoexpandibles tuvo como objetivo evaluar la seguridad, la efectividad y las complicaciones del procedimiento así como resultados en sobrevida y calidad de vida. 7 pacientes recibieron RT previo a la colocación del stent y en 5 pacientes se les colocó el stent como manejo primario. Solo un paciente experimentó mejoría sintomática inicial luego de la radioterapia y los síntomas del síndrome de vena cava superior recurrieron un año después. Antes de la colocación del stent, el diámetro medio más estrecho de la vena cava superior medido por TAC fue 2.16 mm. El éxito del procedimiento se dio en todos los pacientes sin documentar complicaciones como embolia pulmonar, ruptura o hemorragia. El diámetro medio más estrecho de la vena cava superior posterior a la colocación del stent operatoria medido por TAC durante el seguimiento fue de 11.17 mm (8-13.5 mm). Los síntomas del síndrome de la vena cava superior, como eritema facial, edema en brazos y disnea mejoraron en 1 a 5 días en todos los pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 11.5 meses, solo un paciente presentó un síndrome de vena cava superior recurrente debido a una trombosis intra stent dos meses después de la implantación del stent (384).

80. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con recurrencia locorregional y severa hemoptisis, **se recomienda** radioterapia externa, braquiterapia o embolización como opciones de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Las neoplasias pulmonares son la causa del 30% de los casos de hemoptisis y el 10% de los pacientes con cáncer de pulmón desarrollan hemoptisis masiva (385,386). En pacientes con CP avanzado y hemoptisis no masiva se puede optar por radioterapia de haz externo (EBRT). La mayoría de los estudios incluyen hemoptisis asociado a otros síntomas pulmonares de enfermedad avanzada. Un estudio prospectivo randomizó 409 pacientes a 30 Gy en 10 sesiones o 40 Gy en 20 sesiones. La mediana de sobrevida fue 6 meses sin diferencia significativa entre los grupos. Aproximadamente, el 60% de los pacientes lograron paliar sus síntomas (387). Otro estudio evaluó los regímenes hipofraccionados (42 a 44 Gy en 5.5 a 8.8 Gy semanal), reportando una tasa de remisión objetiva de 49% y un incremento del estado funcional del 42%. Además, se reportó, un incremento en efectos adversos, pero en regímenes de 8.8 Gy (388). Un estudio randomizado comparó 17 Gy en sesiones de 8.5 Gy con una fracción por semana vs. 30 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas. No hubo diferencias en sobrevida o paliación de los síntomas. En general, la hemoptisis fue el síntoma mejor paliado, con 81% a 86% de alivio de los síntomas (389). La braquiterapia endobronquial es usada para la paliación de tumores sintomáticos intraluminales. Una revisión de 26 estudios reportó que la braquiterapia de altas dosis combinada con RT resultó en un mejor alivio de los síntomas comparado con RT sola(390). Sin embargo, la tasa de hemoptisis fatal fue de 7 a 22%. Un estudio retrospectivo sugiere que la toxicidad puede ser reducida con un monitoreo cercano resultando en un tratamiento efectivo con pocas complicaciones (391–393). Un estudio retrospectivo de 26 pacientes con cáncer metastásico

y hemoptisis severa evaluó la efectividad y seguridad de la embolización arterial bronquial (EAB). El 85% (17) de los pacientes fueron embolizados con partículas, 15% (3) con esponja de gelatina y 20% (4) con espirales. El 80% (21/26) de los pacientes tuvieron neoplasia pulmonar metastásico y el 20% (4/26) de los pacientes tuvieron enfermedad primaria no pulmonar con metástasis pulmonar. La mediana de seguimiento fue 155 días, la tasa de éxito de la embolización arterial bronquial fue 77% (20/26) y la tasa de éxito clínico fue del 75% (15/20), la mortalidad a los 6 meses fue de 55% (11/20) y el 10% (2/20) presentaron eventos de resangrado luego de los 6 meses; no se informaron complicaciones. Los predictores de mortalidad fueron: necesidad de intubación, hemoglobina baja y la trombocitopenia (385).

## X. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

La Red de Clínicas – AUNA tiene centros de atención de alta especialidad en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutoria por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares. Tiene centros de atención en salud de diferentes niveles dentro del Sistema de Salud, y por ser una entidad privada los criterios de referencia y contrarreferencia serán formulados en base al consenso que se lleve a cabo entre sus establecimientos de salud de menor complejidad

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Salud M. .: Calidad .: Unidad Funcional de Gestión de la Calidad en Salud - Ministerio de Salud [Internet]. [cited 2018 Jul 27]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/calidad/?op=36#Documentos%20y%20Normas>
2. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
3. Guideline development process - Cancer Guidelines Wiki [Internet]. [cited 2018 Aug 1]. Available from: [https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung\\_cancer/Guideline\\_development\\_process](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer/Guideline_development_process)
4. Luckmann R. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM, 2nd Edition: By David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, William Rosenberg, and R. Brian Haynes, Churchill Livingstone, 2000. J Intensive Care Med. 2001;16(3):155–6.
5. Evidence-Based Guidelines - CCO [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/>
6. Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris DJ. Methodology for development of guidelines for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):41S – 50S.
7. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Revista chilena de infectología. 2014;31(6):705–18.
8. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
9. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
10. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? BMJ. 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
11. SEER Cancer Statistics Review 1975-2008 - Previous Version - SEER Cancer Statistics [Internet]. [cited 2018 Jun 4]. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/)

12. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367–80.
13. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519.
14. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol*. 1997 Dec;8(12):1197–206.
15. Globocan 2012 - Home [Internet]. [cited 2018 Jun 19]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
16. Eduardo Payet Meza, Ing. Patricia Pérez Mejía, Dr. Ebert Poquioma Rojas, Dr. Edgar Díaz Nava. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010- 2012 [Internet]. Portal INEN. Lima 2016 [cited 2018 Jun 19]. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012\\_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf)
17. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):21S – 49S.
18. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005 Oct;6(10):773–9.
19. Huang Y-J, Huang T-W, Lin F-H, Chung C-H, Tsao C-H, Chien W-C. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017 May;12(5):782–90.
20. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):5–8.
21. Deeken JF, Tjen-A-Looi A, Rudek MA, Okuliar C, Young M, Little RF, et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1228–35.
22. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Jul 7;370(9581):59–67.
23. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008 May 20;148(10):728–36.
24. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):884–90.
25. Benard A, Bonnet F, Tessier J-F, Fossoux H, Dupon M, Mercie P, et al. Tobacco addiction and HIV infection: toward the implementation of cessation programs. ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2007 Jul;21(7):458–68.

26. Clifford GM, Lise M, Franceschi S, Egger M, Bouchardy C, Korol D, et al. Lung cancer in the Swiss HIV Cohort Study: role of smoking, immunodeficiency and pulmonary infection. *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106(3):447–52.
27. Kirk GD, Merlo C, O' Driscoll P, Mehta SH, Galai N, Vlahov D, et al. HIV infection is associated with an increased risk for lung cancer, independent of smoking. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 1;45(1):103–10.
28. Chaturvedi AK, Pfeiffer RM, Chang L, Goedert JJ, Biggar RJ, Engels EA. Elevated risk of lung cancer among people with AIDS. *AIDS*. 2007 Jan 11;21(2):207–13.
29. D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M, Buskin S, Neil N, Greco EM, et al. Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration. *Clin Lung Cancer*. 2010 Nov 1;11(6):396–404.
30. Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, Hatsukami DK, Herbst RS, Hobin JA, et al. Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *Clin Cancer Res*. 2015 Feb 1;21(3):514–25.
31. Adler I. PRIMARY MALIGNANT GROWTHS OF THE LUNGS AND BRONCHI. *Am J Med Sci*. 1912;144(6):893.
32. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012 Sep 1;131(5):1210–9.
33. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med*. 1991 Dec;12(4):669–79.
34. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1110–3.
35. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*. 1987 Apr;77(4):425–31.
36. Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004 Jan 10;328(7431):72.
37. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):351–64.
38. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 21;340:b5569.
39. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5;321(7257):323–9.
40. Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006

Jul 10;166(13):1359–67.

41. Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Aug 19;90(16):1198–205.
42. Sarafian TA, Magallanes JA, Shau H, Tashkin D, Roth MD. Oxidative stress produced by marijuana smoke. An adverse effect enhanced by cannabinoids. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1999 Jun;20(6):1286–93.
43. Ferguson RP, Hasson J, Walker S. Metastatic lung cancer in a young marijuana smoker. *JAMA.* 1989 Jan 6;261(1):41–2.
44. Sridhar KS, Raub WA Jr, Weatherby NL, Metsch LR, Surratt HL, Inciardi JA, et al. Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *J Psychoactive Drugs.* 1994 Jul;26(3):285–8.
45. Djoussé L, Dorgan JF, Zhang Y, Schatzkin A, Hood M, D'Agostino RB, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Dec 18;94(24):1877–82.
46. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2002 Mar 15;155(6):496–506.
47. Troche JR, Mayne ST, Freedman ND, Shebl FM, Abnet CC. The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype. *Am J Epidemiol.* 2016 Jan 15;183(2):110–21.
48. Ito Y, Wakai K, Suzuki K, Ozasa K, Watanabe Y, Seki N, et al. Lung cancer mortality and serum levels of carotenoids, retinol, tocopherols, and folic acid in men and women: a case-control study nested in the JACC Study. *J Epidemiol.* 2005 Jun;15 Suppl 2:S140–9.
49. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994 Apr 14;330(15):1029–35.
50. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996 May 2;334(18):1145–9.
51. Liu P, Vikis HG, Wang D, Lu Y, Wang Y, Schwartz AG, et al. Familial aggregation of common sequence variants on 15q24-25.1 in lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Sep 17;100(18):1326–30.
52. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA.* 2004 Dec 22;292(24):2977–83.
53. Cao Y, Gao H. Prevalence and causes of air pollution and lung cancer in Xuanwei City and Fuyuan County, Yunnan Province, China. *Front Med.* 2012 Jun;6(2):217–20.
54. Coté ML, Liu M, Bonassi S, Neri M, Schwartz AG, Christiani DC, et al. Increased

- risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Eur J Cancer*. 2012 Sep;48(13):1957–68.
55. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, et al. A Major Lung Cancer Susceptibility Locus Maps to Chromosome 6q23–25. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):460–74.
  56. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005 Oct 3;93(7):825–33.
  57. Naff JL, Coté ML, Wenzlaff AS, Schwartz AG. Racial differences in cancer risk among relatives of patients with early onset lung cancer. *Chest*. 2007 May;131(5):1289–94.
  58. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmstrom H, Feychting M, Pedersen NL, Hemminki K. Cancer in Twins: Genetic and Nongenetic Familial Risk Factors. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1997 Feb 19;89(4):287–93.
  59. Braun MM, Caporaso NE, Hoover RN, Page WF. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. *Lancet*. 1994 Aug;344(8920):440–3.
  60. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343(2):78–85.
  61. Mitsuuchi Y, Testa JR. Cytogenetics and molecular genetics of lung cancer. *Am J Med Genet*. 2002 Oct 30;115(3):183–8.
  62. Schenk T, Ackermann J, Brunner C, Schenk P, Zojer N, Roka S, et al. Detection of chromosomal aneuploidy by interphase fluorescence in situ hybridization in bronchoscopically gained cells from lung cancer patients. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1691–6.
  63. Zochbauer-Muller S, Gazdar AF, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:681–708.
  64. Kang JU, Koo SH, Kwon KC, Park JW, Shin SY, Kim JM, et al. High frequency of genetic alterations in non-small cell lung cancer detected by multi-target fluorescence in situ hybridization. *J Korean Med Sci*. 2007 Sep;22 Suppl:S47–51.
  65. Kettunen E, Salmenkivi K, Vuopala K, Toljamo T, Kuosma E, Norppa H, et al. Copy number gains on 5p15, 6p11-q11, 7p12, and 8q24 are rare in sputum cells of individuals at high risk of lung cancer. *Lung Cancer*. 2006 Nov;54(2):169–76.
  66. Luk C, Tsao MS, Bayani J, Shepherd F, Squire JA. Molecular cytogenetic analysis of non-small cell lung carcinoma by spectral karyotyping and comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2001 Mar;125(2):87–99.
  67. Lu YJ, Dong XY, Shipley J, Zhang RG, Cheng SJ. Chromosome 3 imbalances are the most frequent aberration found in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 1999 Jan;23(1):61–6.
  68. Toyooka S, Suzuki M, Tsuda T, Toyooka KO, Maruyama R, Tsukuda K, et al. Dose effect of smoking on aberrant methylation in non-small cell lung cancers. *Int J*

Cancer. 2004 Jun 20;110(3):462–4.

69. Sato S, Nakamura Y, Tsuchiya E. Difference of allelotype between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Res.* 1994 Nov 1;54(21):5652–5.
70. Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015 Feb;87(2):193–200.
71. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest.* 1974 Mar;65(3):299–306.
72. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer.* 1985 Oct 15;56(8):2107–11.
73. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest.* 1997 Aug;112(2):440–4.
74. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest.* 1997 Apr;111(4):877–84.
75. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest.* 2000 Feb;117(2):354–7.
76. Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982 Dec;84(6):861–4.
77. Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Feb;118(2):199–202.
78. Chen H-C, Jen Y-M, Wang C-H, Lee J-C, Lin Y-S. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007 Jan 30;69(3):167–71.
79. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med.* 1977 Nov;63(5):695–702.
80. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest.* 1978 Dec;74(6):640–2.
81. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc.* 1985 Mar;60(3):158–64.
82. Maskell NA, Butland RJA, Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax.* 2003 May;58 Suppl 2:ii8–17.
83. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, Surapaneni R, Jackson-Thompson V, Schultz L, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest.* 2010 Jan;137(1):68–73.
84. Rahman NM, Ali NJ, Brown G, Chapman SJ, Davies RJO, Downer NJ, et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline

2010. *Thorax*. 2010 Aug;65 Suppl 2:ii54–60.

85. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. *Eur J Radiol*. 2006 Jul;59(1):93–103.
86. Khosravi Shahi P. Síndrome de Pancoast (tumor de sulcus pulmonar superior): revisión de la literatura. *An Med Interna [Internet]*. 2005;22(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s0212-71992005000400010>
87. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. *Acta Oncol*. 1997;36(3):301–6.
88. Jereczek B, Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, Badzio A, Mos-Antkowiak R, Szczepek B, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. *Neoplasma*. 1996;43(2):133–7.
89. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. *Thorax*. 1994 Jan;49(1):14–9.
90. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JHAM, Schreurs AJM, Stallaert RALM, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002 Apr 20;359(9315):1388–93.
91. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. 2007 May;29(5):995–1002.
92. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest*. 2003 Jan;123(1 Suppl):137S – 146S.
93. Schumacher T, Brink I, Mix M, Reinhardt M, Herget G, Digel W, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2001 Apr;28(4):483–8.
94. Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JI, Mansour K, Greene D, Davis WA. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. *Radiology*. 1984 Oct;153(1):217–8.
95. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 May;140(5):949–51.
96. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer*. 1982 Aug 15;50(4):752–4.
97. Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, Powell CA, Pearson GDN, Shiau MC, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. *Radiology*. 2007 Mar;242(3):882–8.
98. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, Gemba K, Bessho A, Segawa Y, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. *Lung Cancer*. 2004

Mar;43(3):301–7.

99. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986 Aug;4(8):1191–8.
100. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer.* 2010 Apr;68(1):111–4.
101. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Sep;54(9):764–7.
102. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 May 4;2:22.
103. Sillevs Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, van den Bent M, van Putten W, Hooijkaas H, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. *J Neurol.* 2002 Jun;249(6):745–53.
104. Kosmidis P, Krzakowski M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? *Lung Cancer.* 2005 Dec;50(3):401–12.
105. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer.* 2001 Nov 1;92(9):2399–405.
106. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. *Thorax.* 2005 Dec;60(12):1059–65.
107. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration.* 2004 Mar;71(2):170–3.
108. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol.* 2004 Aug;23(4):330–2.
109. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Aug;90(8):4955–62.
110. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, Killinger D, Payne D, Yeoh JL, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. *Arch Intern Med.* 1993 Mar 22;153(6):746–52.
111. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1992 Jan;10(1):21–7.
112. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:331–48.

113. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, International Academy of Pathology. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Diamond Pocket Books (P) Ltd.; 2004. 344 p.
114. Hirsch FR, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn PA Jr. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res.* 2001 Jan;7(1):5–22.
115. Lee JJ, Liu D, Lee JS, Kurie JM, Khuri FR, Ibarguen H, et al. Long-term impact of smoking on lung epithelial proliferation in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jul 18;93(14):1081–8.
116. Breuer RH, Pasic A, Smit EF, van Vliet E, Vonk Noordegraaf A, Risse EJ, et al. The natural course of preneoplastic lesions in bronchial epithelium. *Clin Cancer Res.* 2005 Jan 15;11(2 Pt 1):537–43.
117. Wistuba II, Behrens C, Milchgrub S, Bryant D, Hung J, Minna JD, et al. Sequential molecular abnormalities are involved in the multistage development of squamous cell lung carcinoma. *Oncogene.* 1999;18(3):643–50.
118. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Milchgrub S, Syed S, Lam S, et al. Allelic losses at chromosome 8p21-23 are early and frequent events in the pathogenesis of lung cancer. *Cancer Res.* 1999 Apr 15;59(8):1973–9.
119. Wistuba II, Behrens C, Virmani AK, Mele G, Milchgrub S, Girard L, et al. High resolution chromosome 3p allelotyping of human lung cancer and preneoplastic/preinvasive bronchial epithelium reveals multiple, discontinuous sites of 3p allele loss and three regions of frequent breakpoints. *Cancer Res.* 2000 Apr 1;60(7):1949–60.
120. Belinsky SA, Nikula KJ, Palmisano WA, Michels R, Saccomanno G, Gabrielson E, et al. Aberrant methylation of p16INK4a is an early event in lung cancer and a potential biomarker for early diagnosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(20):11891–6.
121. Wistuba II, Virmani AK, Gazdar AF, Lam S, LeRiche J, Behrens C, et al. Molecular Damage in the Bronchial Epithelium of Current and Former Smokers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1997;89(18):1366–73.
122. Park IW, Wistuba II, Maitra A, Milchgrub S, Virmani AK, Minna JD, et al. Multiple clonal abnormalities in the bronchial epithelium of patients with lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Nov 3;91(21):1863–8.
123. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jun;26(6):767–73.
124. Yatabe Y, Kosaka T, Takahashi T, Mitsudomi T. EGFR mutation is specific for terminal respiratory unit type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 May;29(5):633–9.
125. Colby TV, Wistuba II, Gazdar A. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv Anat Pathol.* 1998 Jul;5(4):205–15.
126. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene.* 2002 Oct 21;21(48):7298–306.

127. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol.* 2001 Apr;54(4):257–71.
128. Weng S-Y, Tsuchiya E, Kasuga T, Sugano H. Incidence of atypical bronchioloalveolar cell hyperplasia of the lung: relation to histological subtypes of lung cancer. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992;420(6):463–71.
129. Chapman AD, Kerr KM. The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. *Br J Cancer.* 2000;83(5):632–6.
130. Koga T, Hashimoto S, Sugio K, Yonemitsu Y, Nakashima Y, Yoshino I, et al. Lung Adenocarcinoma With Bronchioloalveolar Carcinoma Component Is Frequently Associated With Foci of High-Grade Atypical Adenomatous Hyperplasia. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(3):464–70.
131. Detterbeck FC. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-based Guide for the Practicing Clinician.* W B Saunders Company; 2001. 480 p.
132. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):115S – 128S.
133. Perry MC. Book Review *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician* Edited by Frank C. Detterbeck, Mark A. Socinski, M. Patricia Rivera, and Julian G. Rosenman. 480 pp., illustrated. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001. \$135. 0-7216-9192-7. *N Engl J Med.* 2001;344(22):1723–4.
134. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v1–27.
135. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584–94.
136. Schwartz AM, Rezaei MK. *Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e251S – e262S.
137. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans A-MC, Dooms C, Elmberger G, García RC, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax.* 2016 Feb;71(2):177–84.
138. Prakash UBS. A Better Bronchoscopic Technique to Obtain Diagnostic Tissue From Mediastinal Lymph Nodes. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2005;12(1):1–2.
139. Haponik EF, Aquino SL, Vining DJ. Virtual bronchoscopy. *Clin Chest Med.* 1999 Mar;20(1):201–17.
140. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl\_4):iv1–21.

141. García Quero C, García Luján R, González Torralba F, de Miguel Poch E, Alfaro Abreu J, Villena Garrido V, et al. Rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de lesiones pulmonares focales malignas. *Rev Ordem Med.* 2008 Nov;208(11):551–6.
142. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2004;11(3):216–7.
143. Makris D, Gourgoulialis KI. Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy and Transbronchial Biopsy. *Chest.* 2008;133(3):829–30.
144. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest.* 2006 Apr;129(4):988–94.
145. Pasic A, Vonk-Noordegraaf A, Risse EKJ, Postmus PE, Sutedja TG. Multiple suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients. *Lung Cancer.* 2003 Sep;41(3):295–301.
146. Bota S, Auliac J-B, Paris C, Métayer J, Sesboué R, Nouvet G, et al. Follow-up of Bronchial Precancerous Lesions and Carcinomain Situ Using Fluorescence Endoscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(9):1688–93.
147. Howington JA. The role of VATS for staging and diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Autumn;19(3):212–6.
148. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987 Nov;94(5):673–8.
149. Mulholland MW. *Essentials of General Surgery*, 3rd edition. Edited by Peter F Lawrence, md. 650 pages, illustrated. \$42.95. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. *J Am Coll Surg.* 2000;191(1):120–1.
150. Quint LE. Multidisciplinary approach to thoracic tissue sampling. *Cancer Imaging.* 2010 Oct 4;10 Spec no A:S151–5.
151. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jul;156(1):320–32.
152. Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 Suppl):e121S – e141S.
153. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jul;152(1):225–30.
154. Garanina Z, Tzingilev D. Tumor markers — Diagnostic significance in lung cancer. *Eur J Cancer.* 1993;29:S245.

155. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e211S – e250S.
156. 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 Dec 2;139(11):879–92.
157. [No title] [Internet]. [cited 2018 May 16]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/lung-cancer/nccp-lung-guideline-full.pdf>
158. Paesmans M, Garcia C, Wong C-YO, Patz EF Jr, Komaki R, Eschmann S, et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *Eur Respir J*. 2015 Dec;46(6):1751–61.
159. 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 Jul 2;361(1):32–9.
160. Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, Gulenchyn KY, Driedger AA, Ung YC, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):221–8, W – 48.
161. Pozo-Rodríguez F, Martín de Nicolás JL, Sánchez-Nistal MA, Maldonado A, García de Barajas S, Calero-García R, et al. Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8348–56.
162. Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruijm J, van Tinteren H, et al. Traditional versus up-front [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography staging of non-small-cell lung cancer: a Dutch cooperative randomized study. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1800–6.
163. Kozower BD, Meyers BF, Reed CE, Jones DR, Decker PA, Putnam JB Jr. Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer? *Ann Thorac Surg*. 2008 Apr;85(4):1166–9; discussion 1169–70.
164. Farrell MA, McAdams HP, Herndon JE, Patz EF Jr. Non-small cell lung cancer: FDG PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology*. 2000 Jun;215(3):886–90.
165. Gómez-Caro A, Garcia S, Reguart N, Arguis P, Sanchez M, Gimferrer JM, et al. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May;37(5):1168–74.
166. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (3 cm) lymph node lesions. *Chest*. 2000 Mar;117(3):773–8.

167. Gupta NC, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med.* 1996 Jun;37(6):943–8.
168. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med.* 1998 Jun;39(6):1016–20.
169. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, Ishikawa S, Okuda M, Bandoh S, et al. Comparison of (18)F-FLT PET and (18)F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb;35(2):236–45.
170. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA.* 2001 Feb 21;285(7):914–24.
171. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep;132(3 Suppl):178S – 201S.
172. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):254–61.
173. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by pet in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jun 1;50(2):287–93.
174. Boland GWL, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011 Apr;259(1):117–26.
175. Sommer G, Stieltjes B. Magnetic resonance imaging for staging of non-small-cell lung cancer-technical advances and unmet needs. *J Thorac Dis.* 2015 Jul;7(7):1098–102.
176. Kohan AA, Kolthammer JA, Vercher-Conejero JL, Rubbert C, Partovi S, Jones R, et al. N staging of lung cancer patients with PET/MRI using a three-segment model attenuation correction algorithm: initial experience. *Eur Radiol.* 2013 Nov;23(11):3161–9.
177. Heusch P, Buchbender C, Köhler J, Nensa F, Gauler T, Gomez B, et al. Thoracic staging in lung cancer: prospective comparison of 18F-FDG PET/MR imaging and 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2014 Mar;55(3):373–8.
178. Afrin R, Haque FS, Biswas SK, Hossain S, Jahan MU. Role of Whole-Body Tc 99m MDP Bone Scintigraphy for Evaluating Skeletal Metastasis in Patients with Lung Cancer. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2017;42(3):132.
179. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer - Cancer Guidelines Wiki [Internet]. [cited 2018 Jul 27]. Available from: [http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung\\_cancer](http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer)
180. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of

Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243–60.

181. Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer - Cancer Guidelines Wiki [Internet]. [cited 2018 Jul 27]. Available from: [http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung\\_cancer](http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer)
182. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):175–80.
183. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines for Patients®: Lung Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer 2018. 2017.
184. 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 Apr;15(4):504–35.
185. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Oct 28;363(18):1693–703.
186. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4247–53.
187. McCourt CM, McArt DG, Mills K, Catherwood MA, Maxwell P, Waugh DJ, et al. Validation of next generation sequencing technologies in comparison to current diagnostic gold standards for BRAF, EGFR and KRAS mutational analysis. *PLoS One.* 2013 Jul 26;8(7):e69604.
188. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013 Nov;31(11):1023–31.
189. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet.* 2016 Apr 2;387(10026):1415–26.
190. Kwapisz D. The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer? *Ann Transl Med.* 2017 Feb;5(3):46.
191. Rolfo C, Mack PC, Scagliotti GV, Baas P, Barlesi F, Bivona TG, et al. Liquid Biopsy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Statement Paper from the IASLC. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018 Jun 6; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.030>
192. Molina-Vila MA, Mayo-de-Las-Casas C, Giménez-Capitán A, Jordana-Ariza N, Garzón M, Balada A, et al. Liquid Biopsy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Med.* 2016 Dec 23;3:69.
193. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017;151(1):193–203.
194. Temeck BK, Schafer PW, Saini N. Wedge Resection for Bronchogenic Carcinoma in High-Risk Patients. *South Med J.* 1992;85(11):1081–3.

195. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):615–23.
196. Shiraishi T, Shirakusa T, Hiratsuka M, Yamamoto S, Iwasaki A. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for c-T1N0M0 primary lung cancer: its impact on locoregional control. *Ann Thorac Surg.* 2006 Sep;82(3):1021–6.
197. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec;76(6):1782–8.
198. Kajatt EA. Cáncer de Pulmón [Internet]. Editorial Péru Offset. 2012 [cited 2018 Jul 25]. Available from: <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2013/ene-mar/50.html>
199. Dai C, Shen J, Ren Y, Zhong S, Zheng H, He J, et al. Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer  $\leq 1$  cm or  $> 1$  to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 10;34(26):3175–82.
200. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep;60(3):615–22; discussion 622–3.
201. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, Colson YL, Linden P, Sugarbaker DJ, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest.* 2005 Jul;128(1):237–45.
202. Doddoli C, D'Journo B, Le Pimpec-Barthes F, Dujon A, Foucault C, Thomas P, et al. Lung cancer invading the chest wall: a plea for en-bloc resection but the need for new treatment strategies. *Ann Thorac Surg.* 2005 Dec;80(6):2032–40.
203. Paulson DL. Carcinoma in the Superior Pulmonary Sulcus. *Ann Thorac Surg.* 1979;28(1):3–4.
204. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of the Superior Sulcus Tumor by Irradiation Followed by Resection. *Ann Surg.* 1961;154(1):29–40.
205. Dartevelle P. Anterior Transcervical Thoracic Approach for Apical Lung Cancer. *The Journal of the Japanese Association for Chest Surgery.* 1997;11(3):300–2.
206. Bains MS, Ginsberg RJ, Jones WG 2nd, McCormack PM, Rusch VW, Burt ME, et al. The clamshell incision: an improved approach to bilateral pulmonary and mediastinal tumor. *Ann Thorac Surg.* 1994 Jul;58(1):30–2; discussion 33.
207. López-Encuentra A, García-Luján R, Rivas JJ, Rodríguez-Rodríguez J, Torres-Lanza J, Varela-Simo G, et al. Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):974–9; discussion 979.
208. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell DA. Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004699.

209. Grubišić I, Grbac I, Perić N, Kovačić K, Jurman D, Janković M. PREOPERATIVE PULMONARY EVALUATION OR PULMONARY AND EXTRAPULMONARY OPERATIONS. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2003;42(3). Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/22420>
210. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep*. 2016 Sep 20;4(11):37.
211. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e166S – e190S.
212. Evaluación preoperatoria del paciente neumópata. *Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español)*. 2014 Jan 1;64(1):22–34.
213. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Johnson D, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):472–83.
214. Artal Cortés Á, Calera Urquizu L, Hernando Cubero J. Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Apr;4(2):191–7.
215. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719–27.
216. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1;26(31):5043–51.
217. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.
218. Dunant A, Pignon J-P, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: contribution of the International Adjuvant Lung Trial. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 1;11(13 Pt 2):5017s – 5021s.
219. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267–77.
220. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol*. 2009 Nov;4(11):1380–8.

221. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014 May 3;383(9928):1561–71.
222. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P, et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*. 2007 Jun 9;369(9577):1929–37.
223. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Jun;137(6):828–60.
224. Goffin J, Lacchetti C, Ellis PM, Ung YC, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2010 Feb;5(2):260–74.
225. 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.
226. 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 Jan 10;346(2):92–8.
227. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer*. 2000 Aug;83(4):447–53.
228. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jul 5;92(13):1074–80.
229. 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-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2000 Mar;27(3):145–57.
230. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study*. *Oncologist*. 2001;6 Suppl 1:4–7.
231. Lima JP da SN, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):601–7.
232. 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-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jul 20;26(21):3543–51.
233. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000 May;18(10):2095–103.
  234. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol.* 2000;18(12):2354–62.
  235. Noble J, Ellis PM, Mackay JA, Evans WK, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Second-line or subsequent systemic therapy for recurrent or progressive non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2006 Nov;1(9):1042–58.
  236. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009 Oct 24;374(9699):1432–40.
  237. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicens S, Szczésna 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 Jun;11(6):521–9.
  238. Zhang X, Zang J, Xu J, Bai C, Qin Y, Liu K, et al. Maintenance therapy with continuous or switch strategy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2011 Jul;140(1):117–26.
  239. Palliative Care Definition | What is Palliative Care | CAPC [Internet]. [cited 2018 Dec 28]. Available from: <https://www.capc.org/about/palliative-care/>
  240. WHO | WHO Definition of Palliative Care. 2012 Jan 28 [cited 2018 Dec 28]; Available from: <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
  241. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):733–42.
  242. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9930):1721–30.
  243. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):233–41.
  244. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Apr;9(4):413–23.
  245. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of

stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e278S – e313S.

246. Darling GE, Allen MS, Decker PA, Ballman K, Malthaner RA, Inculet RI, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Mar;141(3):662–70.
247. Paul S, Altorki NK, Sheng S, Lee PC, Harpole DH, Onaitis MW, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: a propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Feb;139(2):366–78.
248. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J Surg*. 2000 Jan;24(1):27–30; discussion 30–1.
249. Chen FF, Zhang D, Wang YL, Xiong B. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy versus open lobectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Sep;39(9):957–63.
250. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1998 Jan;227(1):138–44.
251. Riquet M, Achour K, Foucault C, Le Pimpec Barthes F, Dujon A, Cazes A. Microscopic residual disease after resection for lung cancer: a multifaceted but poor factor of prognosis. *Ann Thorac Surg*. 2010 Mar;89(3):870–5.
252. Ghiribelli C, Voltolini L, Paladini P, Luzzi L, Di Bisceglie M, Gotti G. Treatment and survival after lung resection for non-small cell lung cancer in patients with microscopic residual disease at the bronchial stump. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999 Nov 1;16(5):555–9.
253. Balasubramanian S, Au J, Dunning J. Should lobectomy patients with microscopic involvement of the bronchial resection margin undergo re-operation to improve their long-term survival? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2005 Dec;4(6):531–7.
254. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Oct 8;9(10):e109979.
255. Passlick B, Kubuschock B, Siene W, Thetter O, Pantel K, Izbicki JR. Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases - results of a preliminary study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Mar;21(3):520–6.
256. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Sep;7(5):295–301.

257. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4833–9.
258. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative Treatment of Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer in Patients With Severe COPD: Stereotactic Radiotherapy Outcomes and Systematic Review. *International Journal of Radiation Oncology\*Biography\*Physics*. 2012;82(3):1149–56.
259. Yu X-J, Dai W-R, Xu Y. Survival Outcome after Stereotactic Body Radiation Therapy and Surgery for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2017 Aug 22;1–8.
260. Douillard J-Y, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006 Sep;7(9):719–27.
261. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 2;(3):CD011430.
262. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 1;26(31):5043–51.
263. Roselli M, Mariotti S, Ferroni P, Laudisi A, Mineo D, Pompeo E, et al. Postsurgical chemotherapy in stage IB nonsmall cell lung cancer: Long-term survival in a randomized study. *International Journal of Cancer*. 2006;119(4):955–60.
264. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 23;352(25):2589–97.
265. Pignon J-P, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard J-Y, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3552–9.
266. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002142.
267. Park J, Song SY, Kim SS, Kim S-W, Kim WS, Park S-I, et al. Postoperative radiation therapy following the incomplete resection of a non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J*. 2014 Jun;32(2):70–6.
268. Jumeau R, Bahig H, Filion É, Campeau M-P, Lambert L, Roberge D, et al. Assessing the Need for Adjuvant Chemotherapy After Stereotactic Body Radiation Therapy in Early-stage Non-small Cell Lung Carcinoma. *Cureus*. 2016 Nov 29;8(11):e901.
269. Ernani V, Appiah A, Marr A, Smith L, Ganti AK. MA 13.04 Adjuvant Systemic Therapy in Patients with Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

- Treated with Stereotactic Body Radiation Therapy. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):S1852–3.
270. Lee GD, Kim DK, Jang SJ, Choi SH, Kim HR, Kim Y-H, et al. Significance of R1-resection at the bronchial margin after surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Jan 1;51(1):176–81.
  271. Thomas M, Rübe C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A, et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2008 Jul;9(7):636–48.
  272. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015 Jun;88(3):267–74.
  273. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, Crowley J, Hazuka M, Winton T, et al. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non–Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol.* 2007;25(3):313–8.
  274. Pourel N, Santelmo N, Naafa N, Serre A, Hilgers W, Mineur L, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus 3D-conformal radiotherapy followed by surgery for stage IIB (superior sulcus T3N0)/III non-small cell lung cancer yields a high rate of pathological complete response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 May;33(5):829–36.
  275. Wright G. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2006;61(7):597–603.
  276. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, Rice TW, Turrisi AT, Weick JK, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol.* 1995;13(8):1880–92.
  277. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995 Oct 7;311(7010):899–909.
  278. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol.* 2006 Mar;17(3):473–83.
  279. O’Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD002140.
  280. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Sep 4;88(17):1210–5.
  281. Sause WT, Scott C, Taylor S, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology

- Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Feb 1;87(3):198–205.
282. Johnson DH, Einhorn LH, Bartolucci A, Birch R, Omura G, Perez CA, et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Ann Intern Med.* 1990 Jul 1;113(1):33–8.
283. Basaki K, Abe Y, Aoki M, Kondo H, Hatayama Y, Nakaji S. Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Feb 1;64(2):449–54.
284. Roswit B, Patno ME, Rapp R, Veinbergs A, Feder B, Stuhlbarg J, et al. The survival of patients with inoperable lung cancer: a large-scale randomized study of radiation therapy versus placebo. *Radiology.* 1968 Apr;90(4):688–97.
285. Sundstrøm S, Bremnes R, Aasebø U, Aamdal S, Hatlevoll R, Brunsvig P, et al. Hypofractionated palliative radiotherapy (17 Gy per two fractions) in advanced non-small-cell lung carcinoma is comparable to standard fractionation for symptom control and survival: a national phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):801–10.
286. Nieder C, Tollali T, Yobuta R, Reigstad A, Flatoy LR, Pawinski A. Palliative Thoracic Radiotherapy for Lung Cancer: What Is the Impact of Total Radiation Dose on Survival? *J Clin Med Res.* 2017 Jun;9(6):482–7.
287. Dunant A, Pignon J-P, Le Chevalier T. Adjuvant chemotherapy for non-small cell lung cancer: contribution of the International Adjuvant Lung Trial. *Clin Cancer Res.* 2005 Jul 1;11(13 Pt 2):5017s – 5021s.
288. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet.* 2010;375(9722):1267–77.
289. Douillard J-Y, Tribodet H, Aubert D, Shepherd FA, Rosell R, Ding K, et al. Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation. *J Thorac Oncol.* 2010 Feb;5(2):220–8.
290. Lei T, Xu X-L, Chen W, Xu Y-P, Mao W-M. Adjuvant chemotherapy plus radiotherapy is superior to chemotherapy following surgical treatment of stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 Feb 24;9:921–8.
291. Daly BDT, Ebricht MI, Walkey AJ, Fernando HC, Zaner KS, Morelli DM, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical resection on node-negative T3 and T4 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(6):1392–7.
292. Pless M, Stupp R, Ris H-B, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2015 Sep 12;386(9998):1049–56.
293. Stupp R, Mayer M, Kann R, Weder W, Zouhair A, Betticher DC, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial.

Lancet Oncol. 2009 Aug;10(8):785–93.

294. Francis S, Orton A, Stoddard G, Tao R, Hitchcock YJ, Akerley W, et al. Sequencing of Postoperative Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced or Incompletely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):333–41.
295. Gore EM, Bae K, Wong SJ, Sun A, Bonner JA, Schild SE, et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 20;29(3):272–8.
296. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92.
297. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
298. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, Hart EM, Blum MG, Milton DT, et al. Phase II study of pemetrexed and carboplatin plus bevacizumab with maintenance pemetrexed and bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3284–9.
299. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 1;31(34):4349–57.
300. 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 Dec 14;355(24):2542–50.
301. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Paillot D, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). *Ann Oncol*. 2011 Nov;22(11):2466–70.
302. 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 Jul 20;26(21):3543–51.
303. Scagliotti GV. Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:S5–8.
304. Gridelli C, Kaukel E, Gregorc V, Migliorino MR, Müller TR, Manegold C, et al. Single-agent pemetrexed or sequential pemetrexed/gemcitabine as front-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients or patients ineligible for platinum-based chemotherapy: a multicenter, randomized, phase II trial. *J Thorac Oncol*. 2007 Mar;2(3):221–9.
305. 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 nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):542–53.
306. Fossella F, Pereira 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 Aug 15;21(16):3016–24.
  307. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2055–62.
  308. 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 Sep;8(9):1556–62.
  309. Lissoni P, Paolorossi F, Ardizzoia A, Barni S, Chilelli M, Mancuso M, et al. A randomized study of chemotherapy with cisplatin plus etoposide versus chemoendocrine therapy with cisplatin, etoposide and the pineal hormone melatonin as a first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer patients in a poor clinical state. *J Pineal Res*. 1997 Aug;23(1):15–9.
  310. Fan Y, Lin N-M, Ma S-L, Luo L-H, Fang L, Huang Z-Y, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 Jun;31(6):746–52.
  311. Tartarone A, Romano G, Iodice G, Capobianco A, Coccaro M, Bochicchio A, et al. Cisplatin and weekly docetaxel as first-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer a phase II study. *Tumori*. 2005 Mar;91(2):131–4.
  312. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou A, Agelidou M, Chandrinou V, Tsaroucha E, et al. Docetaxel versus docetaxel plus cisplatin as front-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 1;22(13):2602–9.
  313. Pirker R, Krajnik G, Zöchbauer S, Malayeri R, Kneussl M, Huber H. Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 1995 Oct;6(8):833–5.
  314. Pujol J-L, Breton J-L, Gervais R, Rebattu P, Depierre A, Morère J-F, 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 Apr;16(4):602–10.
  315. Krajnik G, Mohn-Staudner A, Thaler J, Greil R, Schmeikal S, Marhold F, et al. Vinorelbine-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): an AASLC phase II trial. Austrian Association for the Study of Lung Cancer. *Ann Oncol*. 2000 Aug;11(8):993–8.
  316. 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.
317. de Biasi Mauro Zukin RGMGARCBAWSETWRMZASP. Weekly Docetaxel as first-line chemotherapy in stage IV nonsmall cell lung cancer: effective treatment with low toxicity. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2004;50(4):279–86.
  318. 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-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2000 Mar;27(3):145–57.
  319. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jul 5;92(13):1074–80.
  320. 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 Feb 1;26(4):639–43.
  321. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol*. 2001 Sep;12(9):1221–30.
  322. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer--a randomized trial with quality of life as the primary outcome. UK NSCLC Gemcitabine Group. *Non-Small Cell Lung Cancer*. *Br J Cancer*. 2000 Aug;83(4):447–53.
  323. Rosell R, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Cardenal F, et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(15\_suppl):7503–7503.
  324. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015 Sep;26(9):1877–83.
  325. Schuler M, Wu Y-L, Hirsh V, O'Byrne K, Yamamoto N, Mok T, et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases. *J Thorac Oncol*. 2016 Mar;11(3):380–90.
  326. Tu C-Y, Chen C-M, Liao W-C, Wu B-R, Chen C-Y, Chen W-C, et al. Comparison of the effects of the three major tyrosine kinase inhibitors as first-line therapy for non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Oncotarget*. 2018 May 11;9(36):24237–47.
  327. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line

- crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371(23):2167–77.
328. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jul;390(10089):29–39.
329. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):683–4.
330. Shaw A, Riley GJ, Bang Y-J, Kim D-W, Camidge DR, Varella-Garcia M, et al. Crizotinib in advanced ROS1-rearranged non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from PROFILE 1001. *Ann Oncol [Internet].* 2016;27(suppl\_6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw383.07>
331. Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, et al. Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC #704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Trial - E4599. *J Clin Oncol.* 2005;23(16\_suppl):LBA4–LBA4.
332. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2895–902.
333. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Tur NF, Kim J-H, 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.
334. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009 Oct 24;374(9699):1432–40.
335. Fidas PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III Study of Immediate Compared With Delayed Docetaxel After Front-Line Therapy With Gemcitabine Plus Carboplatin in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):591–8.
336. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, Tzekova V, Ramlau R, Ghilezan N, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer.* 2006 May;52(2):155–63.
337. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):255–65.
338. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Oct 22;373(17):1627–39.

339. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):123–35.
340. Vokes EE, Ready N, Felip E, Horn L, Burgio MA, Antonia SJ, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol.* 2018 Apr 1;29(4):959–65.
341. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027):1540–50.
342. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 May 1;22(9):1589–97.
343. Pujol J-L, Paul S, Chouaki N, Peterson P, Moore P, Berry DA, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol.* 2007 May;2(5):397–401.
344. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2002 May;3 Suppl 2:S23–8.
345. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, von Pawel J, Kaukel E, Abratt RP, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2800–7.
346. Crinò L, Mosconi AM, Scagliotti G, Selvaggi G, Novello S, Rinaldi M, et al. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: A phase II trial. *J Clin Oncol.* 1999 Jul;17(7):2081–5.
347. Gillenwater HH, Tynan M, Natoli S, Schell MJ, Socinski MA. Second-Line Gemcitabine in Refractory Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Trial. *Clin Lung Cancer.* 2000;2(2):133–8.
348. Garon EB, Ciuleanu T-E, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665–73.
349. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Feb 16;376(7):629–40.
350. Park K, Yu C-J, Kim S-W, Lin M-C, Sriuranpong V, Tsai C-M, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol.* 2016 Mar;2(3):305–12.

351. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnern HW, Lorence RM, et al. Symptom and Quality of Life Benefit of Afatinib in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Previously Treated with Erlotinib or Gefitinib: Results of a Randomized Phase IIb/III Trial (LUX-Lung 1). *J Thorac Oncol*. 2013;8(2):229–37.
352. Hong X, Chen Q, Ding L, Liang Y, Zhou N, Fang W, et al. Clinical benefit of continuing crizotinib therapy after initial disease progression in Chinese patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25):41631–40.
353. Ito K, Hataji O, Kobayashi H, Fujiwara A, Yoshida M, D’Alessandro-Gabazza CN, et al. Sequential Therapy with Crizotinib and Alectinib in ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer-A Multicenter Retrospective Study. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):390–6.
354. Wu J-Y, Shih J-Y, Yang C-H, Chen K-Y, Ho C-C, Yu C-J, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*. 2010 Jan 1;126(1):247–55.
355. Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with Erlotinib or chemotherapy alone in advanced non-small cell lung cancer with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013 Sep 26;18(11):1214–20.
356. Sun J-M, Lee K-W, Kim JH, Kim YJ, Yoon HI, Lee J-H, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Jan;39(1):27–32.
357. Grigorescu AC, Ilie D. P2.03a-066 Pemetrexed(P) in Third and Fourth Line Chemotherapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Non-Squamous)-aNSCLCs. *J Thorac Oncol*. 2017;12(1):S929.
358. Chen Y-M, Shih J-F, Fan W-C, Wu C-H, Chou K-T, Tsai C-M, et al. Third-line or fourth-line chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients with relatively good performance status. *J Chin Med Assoc*. 2011 May;74(5):209–14.
359. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ 3rd, Allen PK, Woo SY, Mahajan A, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer*. 2006 May 1;106(9):1998–2004.
360. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jul 26;316(4):401–9.
361. Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2010 Jan;96(1):17–32.
362. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol*. 2007 Aug;14(4):131–43.
363. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322(8):494–500.

364. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, Burri SH, Kondziolka D, Robinson PD, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(1):45–68.
365. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jun 7;295(21):2483–91.
366. Abe E, Aoyama H. The role of whole brain radiation therapy for the management of brain metastases in the era of stereotactic radiosurgery. *Curr Oncol Rep.* 2012 Feb;14(1):79–84.
367. Magnuson WJ, Lester-Coll NH, Wu AJ, Yang TJ, Lockney NA, Gerber NK, et al. Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Apr 1;35(10):1070–7.
368. Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CYH, Puataweepong P, et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jan 1;70(1):187–93.
369. Mulvenna PM, Nankivell MG, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, Moore B, et al. Whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small lung cancer: Quality of life (QoL) and overall survival (OS) results from the UK Medical Research Council QUARTZ randomised clinical trial (ISRCTN 3826061). *J Clin Orthod.* 2015 May 20;33(15\_suppl):8005–8005.
370. Tsao MN, Xu W, Wong RK, Lloyd N, Laperriere N, Sahgal A, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 25;1:CD003869.
371. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, Kolb MM, Compton P, Wang L, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5255–61.
372. Howell DD, James JL, Hartsell WF, Suntharalingam M, Machtay M, Suh JH, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer.* 2013 Feb 15;119(4):888–96.
373. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1423–36.
374. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer.* 2013;22(3):679–87.
375. Pierre M-C, Chabbert V, Lozano S, Bigay-Game L, Lévêque N, Desloques L, et al. [Stenting for superior vena cava obstruction associated with lung cancer: monocentric study]. *Rev Mal Respir.* 2009 Sep;26(7):744–50.
376. Stout R, Barber P, Burt P, Hopwood P, Swindell R, Hodgetts J, et al. Clinical and

- quality of life outcomes in the first United Kingdom randomized trial of endobronchial brachytherapy (intraluminal radiotherapy) vs. external beam radiotherapy in the palliative treatment of inoperable non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 2000 Sep;56(3):323–7.
377. Reveiz L, Rueda J-R, Cardona AF. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD004284.
  378. Saji H, Furukawa K, Tsutsui H, Tsuboi M, Ichinose S, Usuda J, et al. Outcomes of airway stenting for advanced lung cancer with central airway obstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Oct;11(4):425–8.
  379. Kim HS, I H, Choi YS, Kim K, Shim YM, Kim J. Surgical resection of recurrent lung cancer in patients following curative resection. *J Korean Med Sci.* 2006 Apr;21(2):224–8.
  380. Ma L, Qiu B, Zhang J, Li Q-W, Wang B, Zhang X-H, et al. Survival and prognostic factors of non-small cell lung cancer patients with postoperative locoregional recurrence treated with radical radiotherapy. *Chin J Cancer.* 2017 Dec 11;36(1):93.
  381. Agolli L, Valeriani M, Carnevale A, Falco T, Bracci S, De Sanctis V, et al. Role of salvage stereotactic body radiation therapy in post-surgical loco-regional recurrence in a selected population of non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res.* 2015 Mar;35(3):1783–9.
  382. Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, et al. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clin Lung Cancer.* 2017 Nov;18(6):e441–8.
  383. Lee HN, Tiwana MS, Saini M, Verma SK, Saini M, Jain N, et al. Superior vena cava obstruction (SVCO) in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *Gulf J Oncolog.* 2014 Jan;1(15):56–62.
  384. Kuo T-T, Chen P-L, Shih C-C, Chen I-M. Endovascular stenting for end-stage lung cancer patients with superior vena cava syndrome post first-line treatments - A single-center experience and literature review. *J Chin Med Assoc.* 2017 Aug;80(8):482–6.
  385. Mehta AS, Ahmed O, Jilani D, Zangan S, Lorenz J, Funaki B, et al. Bronchial artery embolization for malignant hemoptysis: a single institutional experience. *J Thorac Dis.* 2015 Aug;7(8):1406–13.
  386. Park HS, Kim YI, Kim HY, Zo J-I, Lee JH, Lee JS. Bronchial artery and systemic artery embolization in the management of primary lung cancer patients with hemoptysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Jul;30(4):638–43.
  387. Simpson JR, Francis ME, Perez-Tamayo R, Marks RD, Rao DV. Palliative radiotherapy for inoperable carcinoma of the lung: final report of a RTOG multi-institutional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985 Apr;11(4):751–8.
  388. Pirtoli L, Bindi M, Bellezza A, Pepi F, Tucci E. Unfavorable experience with hypofractionated radiotherapy in unresectable lung cancer. *Tumori.* 1992 Oct 31;78(5):305–10.

389. Andrews NC, Curtis GM, Klassen KP, Morton DR. Palliative vagotomy for nonresectable bronchogenic carcinoma. *Ill Med J.* 1956 Oct;110(4):167–71.
390. Ung YC, Yu E, Falkson C, Haynes AE, Stys-Norman D, Evans WK, et al. The role of high-dose-rate brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Brachytherapy.* 2006 Jul;5(3):189–202.
391. Zaric B, Perin B, Jovelic A, Lalic N, Secen N, Kopitovic I, et al. Clinical risk factors for early complications after high-dose-rate endobronchial brachytherapy in the palliative treatment of lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2010 May;11(3):182–6.
392. Skowronek J, Kubaszewska M, Kanikowski M, Chicheł A, Młynarczyk W. HDR endobronchial brachytherapy (HDRBT) in the management of advanced lung cancer--comparison of two different dose schedules. *Radiother Oncol.* 2009 Dec;93(3):436–40.
393. Hauswald H, Stoiber E, Rochet N, Lindel K, Grehn C, Becker HD, et al. Treatment of recurrent bronchial carcinoma: the role of high-dose-rate endoluminal brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jun 1;77(2):373–7.
394. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Jan 11;378(2):113–25.
395. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–301.
396. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1462–74.
397. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):175–83.
398. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980 Jul;65(1):25–32.
399. Feinstein AR. SYMPTOMATIC PATTERNS, BIOLOGIC BEHAVIOR, AND PROGNOSIS IN CANCER OF THE LUNG. PRACTICAL APPLICATION OF BOOLEAN ALGEBRA AND CLINICAL TAXONOMY. *Ann Intern Med.* 1964 Jul;61:27–43.
400. Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, Matsumura A, Fukai S, Tamura A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010 May;5(5):620–30.
401. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant

- Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol.* 2008 May;3(5):457–66.
402. Blackstock AW, Herndon JE 2nd, Paskett ED, Perry MC, Graziano SL, Muscato JJ, et al. Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia Group B. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Feb 20;94(4):284–90.
  403. Gail MH, Eagan RT, Feld R, Ginsberg R, Goodell B, Hill L, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer.* 1984 Nov 1;54(9):1802–13.
  404. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, Wolfe WG, Sabiston DC Jr. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer.* 1995 Sep 1;76(5):787–96.
  405. Pairolero PC, Williams DE, Bergstralh EJ, Piehler JM, Bernatz PE, Payne WS. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma: morbid implications of recurrent disease. *Ann Thorac Surg.* 1984 Oct;38(4):331–8.
  406. Martini N, Bains MS, Burt ME, Zakowski MF, McCormack P, Rusch VW, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995 Jan;109(1):120–9.
  407. Lipford EH 3rd, Eggleston JC, Lillemoe KD, Sears DL, Moore GW, Baker RR. Prognostic factors in surgically resected limited-stage, nonsmall cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol.* 1984 May;8(5):357–65.
  408. Takise A, Kodama T, Shimosato Y, Watanabe S, Suemasu K. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. *Cancer.* 1988 May 15;61(10):2083–8.
  409. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Bellezza G, Sidoni A, et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol.* 2000 May;74(1):53–60.
  410. Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, Herndon JE 2nd, Shieh DB, Richards W, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. *J Clin Oncol.* 1998 Jul;16(7):2468–77.
  411. Shields TW. Prognostic significance of parenchymal lymphatic vessel and blood vessel invasion in carcinoma of the lung. *Surg Gynecol Obstet.* 1983 Aug;157(2):185–90.
  412. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Chuanchieh H, Bigini D, Vignati S, et al. Blood vessel invasion by tumor cells predicts recurrence in completely resected T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Jul;106(1):80–9.
  413. Rusch VW, Hawes D, Decker PA, Martin SE, Abati A, Landreneau RJ, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4313–9.
  414. Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, Lantuejoul S, Dunant A, Graziano S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell

Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1223–30.

415. Shimada Y, Saji H, Kato Y, Kudo Y, Maeda J, Yoshida K, et al. The Frequency and Prognostic Impact of Pathological Microscopic Vascular Invasion According to Tumor Size in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest*. 2016 Mar;149(3):775–85.
416. Ruffini E, Asioli S, Filosso PL, Buffoni L, Bruna MC, Mossetti C, et al. Significance of the presence of microscopic vascular invasion after complete resection of Stage I-II pT1-T2N0 non-small cell lung cancer and its relation with T-Size categories: did the 2009 7th edition of the TNM staging system miss something? *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):319–26.
417. Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest*. 2010 Dec;138(6):1411–7.
418. D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, Riely GJ, Chaft JE, Sima CS, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. *J Thorac Oncol*. 2012 Dec;7(12):1815–22.
419. Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. *J Thorac Oncol*. 2009 Dec;4(12):1473–9.
420. Sugimura H, Nichols FC, Yang P, Allen MS, Cassivi SD, Deschamps C, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. *Ann Thorac Surg*. 2007 Feb;83(2):409–17; discussion 417–8.
421. Davis SD, Yankelevitz DF, Henschke CI. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Dec;159(6):1157–64.
422. Koenig TR, Munden RF, Erasmus JJ, Sabloff BS, Gladish GW, Komaki R, et al. Radiation injury of the lung after three-dimensional conformal radiation therapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jun;178(6):1383–8.
423. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: [http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv\\_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos\\_MINSA/12A\\_RM\\_N\\_751\\_2004\\_MINSA\\_Referencia\\_y\\_Contrareferencia\\_de\\_los\\_EESS.pdf](http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos_MINSA/12A_RM_N_751_2004_MINSA_Referencia_y_Contrareferencia_de_los_EESS.pdf)

## XII. ANEXOS

**ANEXO N° 1: Listado de búsqueda sistemática de GPC de Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

N°	Nombre de la GPC	Año de publicación	Fuente	País/Región
1.	Non small cell Lung Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology	2018	NCCN	Estados Unidos
2.	Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline	2018	ASCO	Estados Unidos
3.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage IV inoperable. Chemotherapy.	2017	CCA	Australia
4.	Early and locally advanced non small cell lung cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	2017	ESMO	Inglaterra
5.	Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for stage I to IIIA completely resected non small Cell Lung Cancer	2017	ASCO	Estados Unidos
6.	Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline	2017	ASTRO	Estados Unidos
7.	Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer	2017	CANCER CARE ONTARIO	Canadá

8.	The Role of Photodynamic Therapy (PDT) in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	2017	CANCER ONTARIO	CARE	Canadá
9.	Radiotherapy with Curative Intent in Patients with Early Stage, medically inoperable non small cell lung cancer	2017	CANCER ONTARIO	CARE	Canadá
10.	Treatment of Patients with Stage III (N2 or N3) Non-Small Cell Lung Cancer	2017	CANCER ONTARIO	CARE	Canadá
11.	Systemic therapy for stage IV Non small cell Lung Cancer	2017	ASCO		Estados Unidos
12.	Diagnosis, staging and Treatment of Lung Cancer	2017	NCEC		Irlanda
13.	Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	2016	CANCER ONTARIO	CARE	Canadá
14.	Altered Fractionation of radical radiation therapy in unresectable non small cell lung cancer	2016	CANCER ONTARIO	CARE	Canadá
15.	The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non small cell lung cancer	2016	CANCER ONTARIO	CARE	Canadá
16.	Metastatic non small cell lung cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	2014	ESMO		Inglaterra
17.	Definitive and Adjuvant radiotherapy in locally advanced non small cell lung	2015	ASCO		Estados Unidos

18.	Definitive radiation therapy in locally advanced non small cell lung cancer	2015	ASTRO	Estados Unidos
19.	The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	2015	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
20.	Clinical guidelines for the treatment of non small cell lung cancer	2015	SEOM	España
21.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage I operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	2015	COSA	Australia
22.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage II operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	2015	COSA	Australia
23.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage III operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	2015	COSA	Australia
24.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage IV operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	2015	COSA	Australia
25.	Management of Lung cancer	2014	SIGN	Escocia
26.	Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de pulmón.	2014	MINSALUD	Colombia
27.	Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer.	2014	CANCER CARE ONTARIO	Canadá

28.	Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.	2014	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
29.	Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	2013	CHEST	Estados Unidos
30.	Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	2013	CHEST	Estados Unidos
31.	Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	2013	CHEST	Estados Unidos

**ANEXO 2: Calificación AGREE II de las GPC**

N°	Nombre de la GPC	Fuente	Calificación AGREE II
1.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage I operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA	93.6%
2.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage II operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA	93.6%
3.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage III operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA	93.6%
4.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage IV operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA	93.6%
5.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage IV inoperable.	CCA	93.6%
6.	Adjuvant Systemic Therapy and Radiation Therapy for stage I to IIIA completely resected non small Cell Lung Cancer	ASCO	92.6%
7.	Systemic therapy for stage IV Non small cell Lung Cancer	ASCO	92.6%
8.	Definitive and Adjuvant radiotherapy in locally advanced non small cell lung	ASCO	92.6%
9.	Diagnosis, staging and Treatment of Lung Cancer	NCEC	91.6%

10.	Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer	CCO	88.9%
11.	Radiotherapy with Curative Intent in Patients with Early Stage, medically inoperable non small cell lung cancer	CCO	88.9%
12.	Treatment of Patients with Stage III (N2 or N3) Non-Small Cell Lung Cancer	CCO	88.9%
13.	Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	CCO	88.9%
14.	Altered Fractionation of radical radiation therapy in unresectable non small cell lung cancer	CCO	88.9%
15.	The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non small cell lung cancer	CCO	88.9%
16.	The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	CCO	88.9%
17.	Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer.	CCO	88.9%
18.	Use of the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Dacomitinib or Icotinib in the treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Clinical Practice Guideline.	CCO	88.9%
19.	Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline	ASTRO	85.5%
20.	Definitive radiation therapy in locally advanced non small cell lung cancer	ASTRO	85.5%

21.	Management of Lung cancer	SIGN	85%
22.	Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	CHEST	76.3%
23.	Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	CHEST	76.3%
24.	Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.	CHEST	76.3%
25.	Non small cell Lung Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology	NCCN	67.8%
26.	Metastatic non small cell lung cancer.	ESMO	58.7%
27.	Early and locally advanced non small cell lung cancer.	ESMO	58.7%
28.	Clinical guidelines for the treatment of non small cell lung cancer	SEOM	51.6%

**ANEXO N° 3.INDICADORES PRIORIZADOS PARA LA VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO**

<b>Intervención quirúrgica de calidad en pacientes con cáncer de pulmón no metastásico</b>	
TIPO DE INDICADOR	Indicador de resultado
RECOMENDACIONES	Recomendaciones 1, 5, 17 Y 18
OBJETIVO	Determinar el la calidad de la intervención quirúrgica en pacientes con cáncer de pulmón EC I-III los cuales hayan sido intervenidos siguiendo las sugerencias internacionales de resección tumoral más disección ganglionar mediastinal siguiendo criterios internacionales
JUSTIFICACIÓN	Los datos de un estudio retrospectivo multicéntrico con 67 725 pacientes con CPCNP mostraron una sobrevida a 5 años de 60-80% en pacientes con EC I y II en comparación de aquellos no intervenidos con estos criterios en los cuales se encontró tasas de sobrevida a 2 años de 20% y a 5 años de 15%
FÓRMULA	$\frac{\text{Número de pacientes con cáncer de células no pequeñas EC I-III operados con resección tumoral más disección ganglionar mediastinal}}{\text{Número de pacientes con cáncer de pulmón células no pequeñas EC I-III operados}} \times 100$
FUENTE	Pacientes con cáncer de células no pequeñas EC I-III operados.
PERIODICIDAD	Semestral
META	80%
ESTANDAR	No se tiene aún un valor estándar de referencia
INFORMACION ADICIONAL	El manejo ganglionar mediastinal comprende los siguientes procedimientos: muestreo selectivo (biopsia de un nodo representativo o sospechoso), muestreo sistemático (exploración y biopsia de un grupo de estaciones ganglionares, según cada caso) y muestreo ganglionar mediastinal formal (el cual involucra la remoción de todos los ganglios linfáticos regionales).

<b>Solicitud de prueba diagnóstica de apoyo al diagnóstico para el tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes</b>	
TIPO DE INDICADOR	Indicador de proceso
RECOMENDACIONES	Recomendaciones 44, 45, 46, 63, 64, 67, 68
OBJETIVO	Determinar porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásicos con mutación sensibilizante a los cuales se les realizó solicitud para estudio de biomarcadores EGFR antes de iniciar terapia de primera línea
JUSTIFICACIÓN	El tener un resultado de EGFR antes del inicio del tratamiento puede ser un factor importante para la terapia de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico
FÓRMULA	$\frac{\text{Pacientes con CPCNP metastásico con solicitud para estudio de biomarcadores EGFR}}{\text{Pacientes con CPCNP metastásico}} \times 100$
FUENTE	Historia clínica electrónica y solicitud de análisis
PERIODICIDAD	Semestral
META	60%
ESTANDAR	60% - 80%
INFORMACION ADICIONAL	Según el estudio de Peters M y colb "Clinical Use of Epidermal Growth Factor Receptor Testing in Patients With Advanced Lung Cancer by Physicians: Survey of US and International Patterns " en 2016, las pruebas antes de la terapia de primera línea se solicitaron en el 80% (excluyendo China) de los pacientes; en 2015, esa cifra era del 81% de los pacientes con CPCNP en estadio IIIb / IV a frecuencia de las pruebas difería entre regiones. En Asia, se ordenó una prueba de mutación EGFR antes de la terapia de primera línea en el 84% de los "pacientes en 2016, una caída significativa del 92% en 2015 (P, .01). En Europa, esto sucedió en el 81% de los pacientes en 2016, no cambió significativamente del 77% en 2015. En América del Norte, la cifra apenas cambió año tras año (2016: 77% v 2015: 76%). Existen varias razones por las que no todos los pacientes con CPCNP avanzado se sometieron a pruebas antes de la terapia de primera línea.

<b>Tratamiento dirigido de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes</b>	
TIPO DE INDICADOR	Indicador de proceso
RECOMENDACIONES	Recomendaciones 44, 45, 46, 63, 64, 67, 68
OBJETIVO	Evaluar el tratamiento dirigido según resultado EGFR positivo para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico
JUSTIFICACIÓN	El indicador permitirá evaluar
FÓRMULA	$\frac{\text{Pacientes con CPCNP metastásico EGFR positivo en tratamiento con erlotinib}}{\text{Pacientes con CPCNP metastásico con biomarcador EGFR positivo}} \times 100$
FUENTE	Historia clínica electrónica y esquema de tratamiento.
PERIODICIDAD	Semestral
META	80%
ESTANDAR	No se tiene aún un valor estándar de referencia
INFORMACION ADICIONAL	El estudio de Rosell R. y col. "Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial." Concluyó que erlotinib como primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR mejoró la supervivencia libre de progresión, con una toxicidad aceptable cuando fue comparada con quimioterapia basada en sales de platino

## ANEXO N° 4: ANEXOS COMPLEMENTARIOS

### Anexo 4.1: Esquemas de Tratamiento Sistémico

#### Esquemas de tratamiento sistémico en CPCNP

Escenario	Rango de dosis	AUNA (Grade)
<b>Neoadyuvancia/ Adyuvancia en CPCNP (sola o secuencial con RT)</b>		
<b>Aptos para Cisplatino</b>	Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8, 15 y 22 Repetir el ciclo cada 28 días por 4 ciclos.	<b>Fuerte a favor</b>
	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> día 1, 8, 15 y 22 Repetir el ciclo cada 28 días por 4 ciclos.	
	Cisplatino 75 - 80 mg/m <sup>2</sup> día 1 Vinorelbina 25 - 30 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	
	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Etoposido 100 mg/m <sup>2</sup> días 1 al 3 Repetir el ciclo cada 28 días por 4 ciclos.	
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Gemcitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	

	<p>Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 para no escamosos</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.</p>	
<b>No aptos para Cisplatino</b>	<p>Carboplatino 6 AUC día 1</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.</p>	<b>Fuerte a favor</b>
	<p>Carboplatino 5 AUC día 1</p> <p>Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.</p>	
	<p>Carboplatino 5 AUC día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 para no escamosos</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.</p>	
<b>Neoadyuvancia/ Adyuvancia en CPCNP (quimiorradioterapia concurrente)</b>		
<b>Quimiorradioterapia preoperatoria,</b>	<p>Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 29 y 36</p> <p>Etoposido 50 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 5, 29 al 33</p>	<b>Fuerte a favor</b>
	<p>Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 al 29</p> <p>Vinblastina 5 mg/m<sup>2</sup> semanal x 5</p>	
	<p>Carboplatino 5 AUC día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 para no escamosos</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.</p>	
	<p>Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 para no escamosos</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 3 ciclos.</p>	

<p><b>adyuvante o definitiva</b></p>	<p>Paclitaxel 45 - 50 mg/m<sup>2</sup> semanal</p> <p>Carboplatino 2 AUC concurrente con quimiorradioterapia, seguido de</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Carboplatino 6 AUC día 1</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 2 ciclos.</p>	
<p><b>1° Línea de tratamiento en CPCNP</b></p>		
<p>Sin mutaciones sensibilizantes</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Carboplatino 6 AUC día 1</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos</p>	<p><b>Fuerte a favor (Preferido)</b></p>
	<p>Pembrolizumab 200 mg día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos</p>	
	<p>Atezolizumab 1200 mg día 1</p> <p>Carboplatino 6 AUC día 1</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Bevacizumab 15 mg/kg día 1</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos</p>	<p><b>Fuerte a favor (Preferido)</b></p>
	<p>Bevacizumab 15 mg/kg día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Carboplatino 6 AUC día 1</p> <p>Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos</p>	<p><b>Fuerte a favor (Preferido)</b></p>
	<p>Bevacizumab 15 mg/kg día 1</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> día 1</p> <p>Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1</p>	

	Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos	
	Carboplatino 6 AUC día 1 Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos. Bevacizumab 15 mg/kg día 1 Repetir cada 3 semanas hasta la progresión.	<b>Fuerte a favor</b>
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	<b>Fuerte a favor</b>
	Carboplatino 6 AUC día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	
	Pembrolizumab 200 mg día 1	<b>Fuerte a favor</b>
	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	<b>Fuerte a favor</b>
	Carboplatino 5 AUC día 1 Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días.	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Carboplatino 5 AUC día 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Carboplatino 5 - 6 AUC día 1 Paclitaxel 225 mg/m <sup>2</sup> Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Carboplatino 6 AUC día 1 Nabpaclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>

<p>Carboplatino 6 AUC día 1 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 3 Repetir el ciclo cada 28 días por 4 ciclos.</p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<p>Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1 al 3 Repetir el ciclo cada 28 días por 4 ciclos.</p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<p>Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días.</p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<p>Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.</p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<p>Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.</p>	<p><b>Fuerte a favor</b></p>
<p>Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 28 días.</p>	<p><b>Débil a favor</b></p>
<p>Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1, 8, 15 y 22 Repetir el ciclo cada 28 días.</p>	<p><b>Débil a favor</b></p>
<p>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.</p>	<p><b>Fuerte a favor (Preferido)</b></p>
<p>Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.</p>	

	Nabpaclitaxel 100 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 21 días.	
	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días.	<b>Fuerte a favor</b>
Con mutaciones sensibilizantes <sup>a</sup>	Osimertinib 80 mg VO QD	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Erlotinib 150 mg VO QD	<b>Fuerte a favor</b>
	Afatinib 40 mg VO QD	<b>Fuerte a favor</b>
	Alectinib 600 mg BID	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Crizotinib 250 mg VO BID	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Mantenimiento en CPCNP</b>		
	Bevacizumab 7.5 mg/kg día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Bevacizumab 7.5 mg/kg día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1	<b>Fuerte a favor</b>
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Débil a favor</b>
	Gemcitabina 1250 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<b>2° Línea de tratamiento en CPCNP</b>		

<b>Sin mutaciones sensibilizantes</b>	Atezolizumab 1200 mg día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Nivolumab 240 mg día 1 Repetir el ciclo cada 14 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Pembrolizumab 200 mg día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor (Preferido)</b>
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días.	<b>Débil a favor</b>
	Ramucirumab 10 mg/kg día 1 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Débil a favor</b>
<sup>a</sup> Aplica para terapia de mantenimiento y 2° línea, QD: cada día, BID: dos veces al día,		

#### Anexo 4.02: Eventos Adversos o colaterales del tratamiento

##### Eventos adversos o colaterales de Quimioterapia

Tipo	Evento adverso
<b>Sales de Platino</b>	
Cisplatino (308)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Mielo supresión (25 - 30%)</li> <li>- GI: náuseas y vómitos (76 – 100%)</li> <li>- Ototoxicidad: dosis dependiente (30%)</li> <li>- Hidro - electrolítico: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia (20 – 40%)</li> <li>- Renal: insuficiencia renal (28 – 36%)</li> <li>- Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%)</li> </ul>

	- Sensorial: neuropatía sensorial dosis dependiente
Carboplatino (308)	- Hematológicos: anemia (71 – 90%, G3-4:21%) neutropenia (67%, G 3-4:15-26%), trombocitopenia (62%, G 3-4: 25 - 35%) - GI: náuseas y vómitos (65 – 81%) - Hidro-electrolítico: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia (20 – 40%) - Renal: insuficiencia renal (18%) - Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%) - Sensorial: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).
<b>Taxanos</b>	
Docetaxel (318)	- Sistema nervioso central: toxicidad del sistema nervioso central (20% a 58%; grave: ≤6%; incluida la neuropatía), astenia (G3-4: 22.5%) - Dermatológico: alopecia (56% a 76%), reacción dermatológica (20% a 48%; grave: ≤5%), enfermedad de las uñas (11% a 41%) - Endocrino y metabólico: retención de líquidos (incluye edema y derrame, 13% a 60%; grave: 7% a 9%; dependiente de la dosis) - Gastrointestinal: Estomatitis (19% a 53%; G3-4:3.6%), diarrea (23% a 43%; grave: 5% a 6%), náuseas (34% a 42%, G3-4:5.1%), vómitos (22% a 23 %) - Hematológico y oncológico: Neutropenia (84% a 99%;G 3-4:27.7%), leucopenia (84% a 99%; G 3-4:21.9%), anemia (65% a 97%; G3-4: 4.6%), trombocitopenia (8% a 14%; grado 4: 1%; dependiente de la dosis) , neutropenia febril (≤14%; dependiente de la dosis) - Hepático: aumento de las transaminasas séricas (4% a 19%) - Hipersensibilidad: hipersensibilidad (G3-4: 3.6%) - Infección: Infección (G3-4: 10.9%) - Neuromuscular y esquelético: debilidad (53% a 66%; G3-4:9.4%), mialgia (3% a 23%), reacción neuromuscular (16%) - Respiratorio: Tos (G3-4:8.7%), hemoptisis (G3-4:2.9%) - Varios: Fiebre (31% a 35%)
Paclitaxel (319)	- Hematológicos: Neutropenia (14 – 98%, nadir 11º día y se recupera al 15- 21º día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%). - Cardiovascular: EKG anormal (14 – 23%), edema (21%), hipotensión (4 – 12%). - GI: Náuseas y vómitos (52%), diarrea (38%), mucositis (3 - 35%) dolor abdominal con paclitaxel intraperitoneal, elevación de transaminasas (19%), y de fosfatasa alcalina (22%), astenia. - Neurológico: Neuropatía periférica (7 – 70%), artralgias/mialgias (60%), debilidad (17%). - Piel y anexos: Síndrome mano pie, alopecia (87%), rash (12%). - Reacción de hipersensibilidad: 31 – 45%
Nab-Paclitaxel (320)	- Hematológicos: Neutropenia (9 – 80%), anemia (1 – 33%), trombocitopenia (2 – 18%) - Cardiovascular: EKG anormal (35 – 60%) - GI: Náuseas y vómitos (12 – 30%) elevación de transaminasas (39%) y fosfatasa alcalina (36%), astenia (47%). - Renal: Incremento de creatinina (1 – 11%) - Neurológico: Neuropatía periférica dosis acumulable (10 - 70%), fatiga (25%), mialgia/artralgia (44%)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y anexos: Alopecia (56%), mialgia (44%)</li> <li>- Ocular: Disturbios visuales (queratitis 11%)</li> <li>- Reacción de hipersensibilidad: G 3-4: 5-6%</li> </ul>
<b>Antifolato</b>	
Pemetrexed (302)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Neutropenia (G3-4: 15.1%), anemia (G3-4: 5.6%), trombocitopenia (G3-4: 4.1%), leucopenia (G3-4: 4.8%)</li> <li>- GI: náuseas (G3-4: 7.2%), vómitos (G3-4: 6.1%)</li> <li>- Piel y anexos: Alopecia (cualquier grado 11.9%)</li> <li>- SN: Fatiga (G3-4: 6.7%)</li> <li>- Otros: neutropenia febril (G3-4: 6.7%), deshidratación (cualquier grado 6.7%)</li> </ul>
<b>Análogos de Nucleósidos</b>	
Gemcitabina (321)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: neutropenia (7 – 63%), trombocitopenia (24 – 36%), anemia (2 – 73%)</li> <li>- Cardiovascular: edema periférico (20%)</li> <li>- GI: náusea y vómitos (3 - 70%), diarrea (19 – 30%), estomatitis (10 – 11%), elevación de transaminasas (4 – 72%), incremento de bilirrubinas (4 – 26%)</li> <li>- Renal: proteinuria (32 – 45%), hematuria (1 – 35%), BUN incrementado (16%)</li> <li>- Neurológico: fiebre (40% a las 6 – 12 horas de terminada la infusión), somnolencia (11%)</li> <li>- Piel y anexos: rash (30%), alopecia (16%), prurito (13%).</li> </ul>
<b>Alcaloide de la Vinca</b>	
Vinorelbine (315)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: neutropenia (28 – 85%, al 5 – 10º día y se recupera al 7 – 14º día), anemia (9 – 38%).</li> <li>- GI: náuseas y vómitos (2 – 40%) constipación (35%), diarrea (12 – 17%), dolor abdominal (10 – 18%), incremento de transaminasas (2 – 67%), incremento de bilirrubina (3 – 13%)</li> <li>- Renal: incremento de creatinina (13%)</li> <li>- Neurológico: fatiga (27%), neuropatía periférica (1 – 25%), debilidad (36%)</li> <li>- Piel y anexos: alopecia (12 – 30%).</li> </ul>
<b>Podofilotoxina</b>	
Etopósido	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológicos: Alopecia (33-44%), rash (35)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas y vómitos (37%), Estomatitis (11%), anorexia (16%)</li> <li>- Hematológico y oncológico: Neutropenia (88%, G4: 37%), leucopenia (91%, G4:17%), anemia (72%; G3-4: 19%), trombocitopenia (23%; grado 4: 9%),</li> <li>- Infección: Infección (G3-4: 10.9%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: debilidad (39%)</li> </ul>

Diedra L Bragalone, PharmD, MBA, Drug information handbook for oncology, 14<sup>o</sup> ed, editorial Lexicomp, 2017.

### Eventos adversos o colaterales de Terapia blanco

Tipo	Evento adverso
<b>Inhibidores de tirosina quinasa del EGFR</b>	
Erlotinib (324)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológicos: Alteraciones en uñas (4%), rash (73%, G3-4: 2%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas o vómitos (1%), Estomatitis (13%, G3-4%: 1%), diarrea (25%, G3-4%: 1%).</li> <li>- Hematológicos: Neutropenia (6%), anemia (5%), trombocitopenia (4%)</li> <li>- Hepáticos: Incremento ALT (37%, G3-4: 4%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: fatiga (5%)</li> <li>- otros: Infección (17%, G3-4:1%)</li> </ul>
Afatinib (325)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológicos: Acne/rash (G3-4%: 15 - 17%), alteraciones en uñas (G3-4%: 13 - 15%),</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (G3-4%: 2-3%), vómitos (G3-4%: 2 - 4%), Estomatitis (G3-4%: 6-8%), diarrea (G3-4%: 11 - 16%).</li> <li>- Hematológicos: Neutropenia (G3-4%: 0.5%), anemia (G3-4%: 0.5%), trombocitopenia (G 3-4%: 0.5%)</li> <li>- Hidroelectrolítico: Hipokalemia (G3-4%: 0.5 - 3%),</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: debilidad (39%), fatiga (G3-4%: 1%),</li> </ul>
Osimertinib (394)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y faneras: Paroniquia (35%), rash/acné (58%), resequeadad de piel (36%), prurito (17%), alopecia (7%)</li> <li>- Cardiológicos: Prolongación del intervalo QT (10%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (14%), vómitos (11%), Estomatitis (29%), diarrea (58%), hiporexia (20%), constipación (15%)</li> <li>- Hematológicos: Neutropenia (6%), anemia (12%), trombocitopenia (4%)</li> <li>- Hepáticos: Incremento ALT (6%), AST (9%)</li> <li>- Pulmonares: Disnea (13%), tos (16%, infecciones (10%))</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: fatiga (14%)</li> <li>- SNC: cefalea (12%)</li> <li>- Otros: Fiebre (10%)</li> </ul>
<b>Inhibidores de tirosina quinasa del ALK y ROSS</b>	
Alectinib (328)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y faneras: Reacción de foto sensibilidad (5%, G3-5: 1%), alopecia (1%, G3-5:0%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (14%, G3-5:1%), vómitos (7%, G3-5:0%), diarrea (12%, G3-5:0%), incremento de peso (10%, G3-5:0%), disgeusia (3%, G3-5:0%)</li> <li>- Hematológicos: Anemia (20%, G3-5:5%)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepáticos: Incremento ALT (15%, G3-5:5%), incremento AST (14%, G3-5:5%), incremento de bilirrubina (15%, G3-5:2%), incremento de GGT (1%, G3-5:1%)</li> <li>- Oculares: Visión borrosa (2%, G3-5:0%), dificultad visual (1%, G3-5:0%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Mialgias (16%, G3-5:0%), dolor (7%, G3-5:0%)</li> <li>- SNC: Convulsiones (8%, G3-5:0%)</li> <li>- Otros: Edema periférico (17%, G3-5:0%)</li> </ul>
<p>Crizotinib (328)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y faneras: Alopecia (7%, G3-5:0%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (48%, G3-5:3%), vómitos (38%, G3-5:3%), diarrea (45%, G3-5:2%), disgeusia (19%, G3-5:0%)</li> <li>- Hematológicos: Anemia (5%, G3-5:1%)</li> <li>- Hepáticos: Incremento ALT (30%, G3-5:15%), incremento AST (25%, G3-5:11%), incremento de bilirrubina (1%, G3-5:0%), incremento de GGT (7%, G3-5:1%)</li> <li>- Oculares: Visión borrosa (7%, G3-5:0%), dificultad visual (12%, G3-5:0%), fotopsias (6%, G3-5:0%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: Mialgias (2%, G3-5:0%), dolor (2%, G3-5:0%)</li> <li>- SNC: Convulsiones (14%, G3-5:0%)</li> <li>- Otros: Edema periférico (28%, G3-5:1%)</li> </ul>
<p><b>Anti Angiogénico VEGF</b></p>	
<p>Bevacizumab (300)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológica: neutropenia (21 – 27%), hemorragia (5 – 40%)</li> <li>- Cardiovascular: hipertensión (5 - 34%), eventos tromboembólicos (3 – 21%), hipotensión (7 – 15%)</li> <li>- GI: dolor abdominal (8 - 62%), náuseas y vómitos (11 – 52%), anorexia (35 – 43%), constipación (4 – 40%), diarrea (1 – 34%) perforación GI, hemorragia GI (19 - 24%), dispepsia (17 – 24%), flatulencia (11 – 19%).</li> <li>- Renal: proteinuria (4 - 36%).</li> <li>- Respiratorio: epistaxis (19 - 35%), disnea (26%), infección respiratoria aguda (40 – 47%).</li> <li>- Neurológico - neuromuscular: dolor (8 – 62%), cefalea (4 - 37%), mareos (19 – 26%), fatiga (19 – 45%), neuropatía sensorial (1 – 17%), mialgia (8 – 19%).</li> <li>- Piel y anexos: alopecia (6 – 32%), resequeidad de piel (7 – 20%), dermatitis exfoliativa (3 – 19%), hipopigmentación de piel (2 – 16%)</li> </ul>
<p>Ramucirumab (348)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y anexos: alopecia (26%), resequeidad de piel (7 – 20%), dermatitis exfoliativa (3 – 19%), hipopigmentación de piel (2 – 16%)</li> <li>- Hematológica: Neutropenia (55%, G3-5:49%), Leucopenia (21% G3-5: 14%), Anemia (21%, G3-5:3%), neutropenia febril (16%, G3-5: 16%), trombocitopenia (13%, G3-5:3%), hemorragia (29%, G3-5: 2%)</li> <li>- Cardiovascular: ICC (6%, G3-5:1%), hipertensión (11%, G3-5:6%), eventos tromboembólicos (3%, G3-5: 2%).</li> <li>- GI: Hiporexia (29%, G3-5:2%), dolor abdominal (11%, G3-5:1%), disgeusia (11%) náuseas (27%, G3-5:1%), vómitos (14%, G3-5:1%), estomatitis (23%, G3-5:4%), anorexia (35 – 43%), constipación (16%, G3-5:1%), diarrea (32, G3-5%) perforación (1%).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Renal: proteinuria (3%, G3-5: &lt;1%), falla renal (2%, G3-5: &lt;1%)</li> <li>- Respiratorio: Disnea (22%, G3-5:4%), tos (21%, G3-5:&lt;1%).</li> <li>- Neurológico - neuromuscular: Insomnio (11%, G3-5:&lt;1%), cefalea (11%, G3-5:&lt;1%), artralgias (12%, G3-5:1%), mialgias (11%, G3-5:1%), fatiga (55%, G3-5:14%), neuropatía (23%, G3-5:3%), dolor de espalda (11%, G3-5:1%).</li> <li>- Oculares: Incrementos de lágrimas (13%, G3-5:&lt;1%),</li> <li>- Otros: Fiebre (17%, G3-5:1%)</li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Eventos adversos o colaterales de Inmunoterapia

Tipo	Evento adverso
<p>Atezolizumab (395)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: hipertensión (G1-2: 12.7%, G3-4: 6.4%)</li> <li>- Sistema nervioso central: fatiga (G1-2: 22.4%, G3-4: 3.3%), astenia (G1-2: 13.2%, G3-4: 1.3%)</li> <li>- Piel y faneras: rash (G1-2: 12%, G3-4: 1.3%), alopecia (G1-2: 46.6%, G3-4: 0%), estomatitis (G1-2: 10.9%, G3-4: 1%)</li> <li>- Gastrointestinal: disminución del apetito (G1-2: 19.6%, G3-4: 2.5%), estreñimiento (G1-2: 16.5%, G3-4: 0%), náuseas (G1-2: 30.3%, G3-4: 3.8%) diarrea (G1-2: 17.8%, G3-4: 2.8%), vómitos (G1-2: 12.7%, G3-4: 1.5%)</li> <li>- Hematológico y oncológico: anemia (G1-2: 17.8%, G3-4: 6.1%), trombocitopenia (G1-2: 9.2%, G3-4: 4.1%), neutropenia (G1-2: 4.6%, G3-4: 13.7%),</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: neuropatía periférica (G1-2: 35.9%, G3-4: 2.8%), parestesias (G1-2: 10.7%, G3-4: 0%) artralgia (G1-2: 16%, G3-4: 0.8%)</li> <li>- Renal: proteinuria (G1-2: 10.4%, G3-4: 2.5%)</li> <li>- Varios: neutropenia febril (G1-2: 0.5%, G3-4: 8.4%), epistaxis neutropenia febril (G1-2: 12.7%, G3-4: 1%)</li> </ul>
<p>Pembrolizumab (341)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiovascular: edema periférico (14%)</li> <li>- Sistema nervioso central: fatiga (26% a 43%), cefalea (11%)</li> <li>- Dermatológico: prurito (11% a 28%), erupción cutánea (20% a 24%, inmunomediada: 1%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: hiperglucemia (49%), hipoalbuminemia (37%), hiponatremia (10% a 37%), hipertrigliceridemia (33%), disminución del fosfato sérico (29%), aumento del potasio sérico (28%), disminución del bicarbonato sérico (22%), hipocalcemia (21%), hipotiroidismo (inmunomediado, 9% a 14%)</li> <li>- Gastrointestinal: disminución del apetito (20% a 22%), estreñimiento (19% a 22%), náuseas (13% a 22%), diarrea (18% a 20%), dolor abdominal (13% a 18%), vómitos (12% a 15%)</li> <li>- Genitourinario: infección del tracto urinario (15% a 19%), hematuria (12% a 13%)</li> <li>- Hematológico y oncológico: anemia (17% a 44%, grados 3/4: 6% a 10%), linfocitopenia (40%; grados 3/4: 9%), trombocitopenia (27%; grados 3/4: 4%), neutropenia (24%; grados 3/4: 7%)</li> <li>- Hepático: Aumento de la fosfatasa alcalina sérica (17% a 37%),</li> </ul>

	<p>aumento de la AST sérica (24% a 28%), aumento de la ALT sérica (21%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuromuscular y esquelético: dolor musculo esquelético (21% a 32%), artralgia (10% a 14%)</li> <li>- Renal: aumento de la creatinina sérica (11% a 35%)</li> <li>- Respiratorio: Tos (14% a 24%), disnea (11% a 14%), infección del tracto respiratorio superior (13%)</li> <li>- Varios: Fiebre (11% a 24%)</li> </ul>
Nivolumab (340)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y Faneras: Rash maculopapular (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), Prurito (grado 1-2: 14%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), piel seca: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náusea (grado 1-2: 10%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), mucositis (grado 1-2: 3%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), Diarrea (grado 1-2: 20%, grado 3: 1%, grado 4: 0%), dolor abdominal (grado 1-2: 1%, grado 3: 1%, grado 4: 0%)</li> <li>- Endocrinológicos: Hipotiroidismo (grado 1-2: 10%, grado 3: 0%, grado 4: 0%)</li> <li>- Hepáticos: incremento de la aspartato aminotransferasa: (grado 1-2: 7%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), incremento de la alanino aminotransferasa (grado 1-2: 4%, grado 3: 1%, grado 4: 0%)</li> <li>- Pancreáticos: Incremento de la lipasa: (grado 1-2: 4%, grado 3: 5%, grado 4: 3%), incremento de la amilasa: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%)</li> <li>- SNC y neuromuscular: astenia: (grado 1-2: 7%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), artralgia: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%), Fatiga (grado 1-2: 22%, grado 3: 18%, grado 4: 3%)</li> <li>- Renales: incremento de la creatinina (grado 1-2: 1%, grado 3: 1%, grado 4: 0%)</li> <li>- Otros: pirexia: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%)</li> </ul>

**Anexo 04.03: Recomendaciones para el seguimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas.**

<b>Seguimiento</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- El seguimiento debe realizarse cada 6 meses por 2 a 3 años, la evaluación debe contener historia, examen físico y la tomografía contrastada de tórax debe ser realizada a los 12 y 24 meses, y luego una visita anual debe incluir la historia, examen físico y la tomografía con el objetivo de detectar un segundo tumor primario.</li> <li>- El seguimiento con PET/CT no está recomendado.</li> <li>- En algunos pacientes, el seguimiento con tomografía puede considerarse cada 6 meses por 3 años, especialmente en pacientes tributarios de tratamiento de rescate.</li> <li>- El uso de FDG - PET está recomendado cuando se sospecha recurrencia por tomografía.</li> <li>- Debido al alto número de falsos positivos en el PET, los pacientes tributarios a terapia de rescate deben ser sometidos biopsia, siempre y cuando sea posible.</li> </ul>
<p>Fuente: 2° ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: Early-stage non-small-cell</p>

lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up (396).

#### Anexo 04.04: Complicaciones de la cirugía

Tipos	Complicaciones
<b>Pulmonares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia respiratoria aguda post operatoria</li> <li>- Edema pulmonar post resección pulmonar</li> <li>- Atelectasias</li> <li>- Fístulas bronquiales</li> <li>- Neumonía post operatoria</li> </ul>
<b>Pleurales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cavidad pleural residual (sin pérdida aérea, persistente luego del retiro del drenaje pleural)</li> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Empiema pleural</li> <li>- Neumotórax post operatorio</li> <li>- Hemotórax post operatorio</li> <li>- Quilotórax post operatorio</li> </ul>
<b>Cardiovasculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome coronario agudo</li> <li>- Shock</li> <li>- Insuficiencia cardíaca</li> <li>- Hipertensión arterial pulmonar post operatoria</li> <li>- Arritmias</li> <li>- Paro cardiorrespiratorio</li> </ul>
<b>Otras</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección de herida operatoria</li> </ul>

Tejera, D y col. Complicaciones y mortalidad de la cirugía de resección pulmonar en unidades de medicina intensiva. Rev. Méd. Urug. vol.30 no.1 Montevideo mar. 2014

#### Anexo 04.05: Complicaciones de la radioterapia

Tipos	Complicaciones
<b>Enfermedad pulmonar inducida por radiación temprana</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonitis por radiación (4 a 12 semanas posteriores a RT)</li> <li>- Derrame pleural ipsilateral</li> <li>- Atelectasia pulmonar</li> </ul>
<b>Enfermedad pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis pulmonar (6 a 12 meses posteriores a RT)</li> </ul>

<b>inducida por radiación tardía</b>	
Yo Won Choi, MD and col. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. RadioGraphics 2004; 24:985–998	