

# Guía de Práctica Clínica

## Resumen

### Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón (MMCP) (Versión Preliminar)

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red Auna y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (oncoplus, onco clásico pro y onco clásico) contratado por el paciente.

#### 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; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

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

<b>COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</b> <b>ONCOSALUD - AUNA</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Frank Young T.	Cirujano Oncólogo	Director Médico de Oncosalud.
Dra. Paola Montenegro B.	Oncólogo Médico	Subdirector Médico de Oncosalud
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncólogo Médico	Director Científico y Académico Presidente del Comité de GPC
Dr. Luis Mas L.	Oncólogo Médico	Miembro del Comité
Dr. Victor Rojas G.	Cirujano Oncólogo	Miembro del Comité
Dr. Nestor Juarez H.	Cirujano Oncólogo	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncólogo y Auditor	Miembro del Comité
Dra. Karina Aliaga LI.	Oncólogo Médico	Miembro del Comité y Coordinadora del Equipo GPC
Dra. Mariana Serrano C.	Oncólogo Médico	Miembro del Comité y del Equipo GPC
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncólogo Médico	Miembro del Comité y del Equipo GPC

<b>GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA            MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE PULMÓN (MMCP)</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA / ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Carlos Vallejos S.	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dr. Luis Mas L.	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dra. Natalia Valdivieso L.	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dra. Mivael Olivera H	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dr. Luis Schwarz Y.	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dra. Rossana Ruiz M.	Oncólogo Médico	Colaborador experto
Dr. Edgar Amorín C.	Cirujano Oncólogo de Tórax y Cardiovascular	Colaborador experto
Dr. Victor Rojas G.	Cirujano Oncólogo de Tórax y Cardiovascular	Colaborador experto
Dra. Maria Eugenia Guillen Z.	Cirujano de Oncólogo Tórax y Cardiovascular	Colaborador experto
Dr. Gustavo Sarria B.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncólogo	Colaborador experto

Dr. Alberto Lachos D.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. David Martínez P.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. Max Rau V.	Radioncólogo	Colaborador experto
Dr. Jorge L. Guerrero G.	Radiólogo	Colaborador experto
Dra. Katherine Gutarra Ch.	Neumólogo	Colaborador experto
Dr. Federico Valdez	Biólogo genetista	Colaborador experto
Dra. Pamela Mora A.	Médico Genetista	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán I.	Epidemiólogo	Colaborador experto
Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga LI.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	<p>Coordinadora Equipo GPC.</p> <p>Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia.</p> <p>Redacción de la guía</p>
Dra. Mariana Serrano C.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	<p>Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia.</p> <p>Redacción de la guía</p>
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncólogo Médico y Consultor metodológico	<p>Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia.</p> <p>Redacción de la guía</p>

**REVISORES EXTERNOS**

<b>GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA</b> <b>MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE PULMÓN (MMCP)</b>		
<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Luis E. Raez	Oncólogo Médico Jefe de Hematología / Oncología Director del Programa de Oncología Torácica Director de investigación oncológica del Memorial Healthcare System	Revisor experto
Dr. Francisco A. Tarrazzi	Cirujano de Tórax y Cardiovascular Médico asistente del Memorial Healthcare System	Revisor experto

### Conflictos de interés

Para asegurar la más alta integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde solo un colaborador experto declaró un potencial conflicto de interés de tipo financiero con la industria, optando por la exclusión parcial del experto en los puntos donde se declaró el conflicto.

**Entidad financiadora**

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

**PROCESO DE ELABORACIÓN DE LA GUÍA**

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión: Plan para la adaptación de Guías de Prácticas Clínicas Oncosalud - AUNA.

Se inició con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II, realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Dando como resultado una versión preliminar de la guía; que fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada (Flujograma N°1).

- **Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:**
  1. 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] ).
  2. 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</li> </ul>	<p>Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jsessionid=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a></p>

<p><a href="https://www.cancercares.on.ca/">https://www.cancercares.on.ca/</a></p> <ul style="list-style-type: none"> <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>	
---	--

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 (Anexo N°1).

Se consideraron como guías preseleccionadas aquellas que fueron publicadas durante los últimos 5 años, estuvieran publicadas en idioma inglés o español, sean guías de novo basadas en revisión sistemática e incluyeran una descripción de la metodología con una clara conexión entre evidencia y recomendación. Como resultante, se pre seleccionaron 28 guías y/o consensos sobre cáncer de pulmón de células no pequeñas que abarcan los tópicos de cirugía, radioterapia y manejo sistémico (Anexo N°2).

**- Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: AGREE II**

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)(1), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global  $\geq 60\%$  y un puntaje  $\geq 60\%$  en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 25 GPC de cáncer de pulmón de células no pequeñas alcanzaron una calificación satisfactoria (Tabla N° 1), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.

**Tabla N°1: Calificación AGREE II de las GPCs**

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%

- **Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

El Equipo GPC consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

#### - Jerarquización de la evidencia

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

- La Cancer Council Australia's Clinical Guidelines Network (CCA), describe cinco pasos en su proceso de elaboración. 1. formulación de preguntas clínicas, 2. desarrollo de una estrategia de búsqueda, 3. búsqueda de la literatura, 4. análisis crítico de la literatura y 5. formulación y graduación de las recomendaciones. El nivel de evidencia se asigna de acuerdo con los criterios de Jerarquía de Evidencias del NHMRC(2). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Grado A, CCA)**.

**Tabla N°2: Nivel de evidencia CCA**

Nivel	Intervención
I	Una revisión sistemática de los estudios nivel II.
II	Un ensayo controlado aleatorizado.
III1	Un ensayo controlado pseudo aleatorizado (es decir, asignación alternativa o algún otro método).

<b>III 2</b>	Un estudio comparativo con controles concurrentes: Ensayo experimental no aleatorizado. Estudio de cohorte. Estudio de casos y controles. Series de tiempo interrumpidas con un grupo de control.
<b>III 3</b>	Un estudio comparativo sin controles concurrentes: Estudio de control histórico. Dos o más estudios con un solo brazo. Series temporales interrumpidas sin un grupo de control paralelo.
<b>IV</b>	Serie de casos con resultados posteriores a la prueba o pre-prueba / post-prueba.
Adaptado de: Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Niveles de evidencia y grados del NHMRC para recomendaciones. Canberra: NHMRC; 2009.	

Los grados de la recomendación son como sigue:

Grado de la recomendación	Descripción
<b>A</b>	El cuerpo de evidencia puede ser confiable para guiar la práctica.

<b>B</b>	Se puede confiar en el cuerpo de evidencia para guiar la práctica en la mayoría de las situaciones.
<b>C</b>	El cuerpo de evidencia proporciona algún apoyo para la(s) recomendación(es), pero se debe tener cuidado en su aplicación.
<b>D</b>	El cuerpo de evidencia es débil y la recomendación debe aplicarse con precaución.
<b>Buena práctica clínica</b>	Cuando no hay evidencia de buena calidad disponible, pero hay consenso entre los miembros del comité de la guía, se dan puntos de orientación basados en el consenso, estos se denominan "puntos de buena práctica".
Adaptado de: Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica. Niveles de evidencia y grados del NHMRC para recomendaciones. Canberra: NHMRC; 2009.	

- La Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), desarrolla guías de novo orientadas a la enfermedad, abordando una situación clínica específica, así como orientadas a la aprobación de un fármaco, test diagnóstico o procedimiento. Formula preguntas PICO y luego realiza una revisión sistemática de la literatura médica considerando solo la evidencia relevante en la guía. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Alta, ASCO)**

**Tabla N°3: Fuerza de la evidencia ASCO**

<b>Fuerza de la evidencia</b>	<b>Definición</b>
Alta	Confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto (es decir, el equilibrio de los beneficios y daños) y que es muy poco probable que una mayor investigación cambie la magnitud o dirección de este efecto neto.
Intermedia	Confianza intermedia de que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. No es probable que nuevas investigaciones alteren la dirección del efecto neto; sin embargo, podría alterar la magnitud del efecto neto.
Baja	Baja confianza en que la evidencia disponible refleja la verdadera magnitud y la dirección del efecto neto. La investigación adicional puede

	cambiar la magnitud y/o dirección de este efecto neto
Insuficiente	La evidencia es suficiente para discernir la verdadera magnitud y dirección del efecto neto. La investigación adicional puede informar mejor el tema. El uso de la opinión consensuada de los expertos es razonable para informar los resultados relacionados con el tema.

- La National Clinical Effectiveness Committee (NCEC), elabora guías de novo basado en los principios de la Práctica Basada en Evidencia(3). El proceso inicia con la elaboración de la pregunta en formato PICO para conducir una revisión sistemática de la literatura en diferentes base de datos biomédicas. Las recomendaciones fueron formuladas según formato adoptado por SIGN y cada recomendación fue graduada según consenso, graduación que refleja el nivel de evidencia sobre el cual se basaron las recomendaciones, la franqueza de la evidencia y si es probable que nuevas investigaciones cambien la recomendación. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Grado A, NCEC)**

**Tabla N°4: Niveles de Evidencia y Sistemas de Graduación NCEC**

Niveles de evidencia (Oxford CEBM, 2009)	Interpretación
<b>1a</b>	Revisión sistemática con homogeneidad en los estudios randomizados controlados.
<b>1b</b>	Estudio randomizado controlado individual con un intervalo de confianza estrecho.
<b>1c</b>	Todo o ningún resultado relacionado.
<b>2a</b>	Revisión sistemática con homogeneidad en los estudios cohortes.
<b>2b</b>	Estudio cohorte individual (incluyendo estudios controlados randomizados de baja calidad, ejemplo: un seguimiento < 80% de la población).

<b>2c</b>	Resultados de investigación/ Estudios ecológicos.
<b>3a</b>	Revisión sistemática con homogeneidad en los estudios caso - control.
<b>3b</b>	Estudio caso - control individual.
<b>4</b>	Serie de casos (estudios caso - control de pobre calidad).
<b>5</b>	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, basada en fisiología, investigación de laboratorio o "primeros principios".
Elaborado por Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes desde Noviembre 1998. Adaptado por Jeremy Howick en Marzo del 2009.	

<b>Grados de recomendación (Oxford CEBM, 2009)</b>	<b>Interpretación</b>
<b>A</b>	Consistencia de los estudios nivel 1.
<b>B</b>	Consistencia de los estudios nivel 2 ó 3; o extrapolaciones de estudios nivel 1
<b>C</b>	Estudios nivel 4; o extrapolación de los estudios nivel 2 ó 3.
<b>D</b>	Evidencia nivel 5; o estudios inconsistentes o inconclusos de cualquier nivel.

- Cancer Care Ontario (CCO) utiliza el programa del Cuidado Basado en Evidencia (Program in Evidence Based Care - PEBC). Con el objetivo de mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la mejor evidencia científica disponible basado en revisiones sistemáticas, adaptación de guías, fuentes de organizaciones relevantes y consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la

evidencia pero en cambio utilizan las características relevantes del estudio (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) de forma narrativa para que el lector juzgue la calidad de la evidencia de los estudios incluidos (4). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación,CCO)**

- La Sociedad Americana de Radiooncología (ASTRO, siglas en inglés), realiza una revisión sistemática de la literatura por cada pregunta clínica. La graduación de la evidencia se basa en la metodología Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation. Cuando estuvieron disponibles, se basaron en datos de alta calidad de acuerdo con los estándares del Instituto de Medicina. Las recomendaciones se clasificaron como "fuertes" o "condicional", una recomendación fuerte indicaba que el grupo de trabajo era confiado en que los beneficios de la intervención claramente superan los daños, o viceversa, y todos o casi todos harían la elección recomendada. Las recomendaciones condicionales se formularon cuando los riesgos y los beneficios eran parejos o incierto y la gente más informada elegiría el curso de acción recomendado, pero un número sustancial no, sugiriendo un rol importante de la toma de decisiones compartidas. La calidad de la evidencia de cada recomendación se graduó como alta, moderada o baja (Tabla N° 5). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **( Alta, ASTRO)**

**Tabla N°5: Graduación de la evidencia ASTRO**

Graduación	Interpretación
Alta	Estamos muy seguros de que el verdadero efecto yace cerca de la estimación del efecto.
Moderada	Tenemos una confianza moderada en el efecto de la estimación: es probable que el verdadero efecto sea cercano a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

- La metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) se basa en formular preguntas y considerar evidencia basada en revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios randomizados así como evaluar la

calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE. Además, para formular recomendaciones utiliza la fuerza y dirección del sistema GRADE, dejando de lado la graduación ABCD desde el año 2013. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Grado A, SIGN)**

**Tabla N°6: Sistema de clasificación de evidencia SIGN. Guideline Development Methods.**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio randomizado controlado con nivel de evidencia 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o evidencia con estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida.
B	Evidencia con estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 1++ ó 1 +.
C	Evidencia con estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
D	Evidencia con estudios de nivel 3 ó 4, o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
Punto de buena práctica	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.
<p><b>Nota:</b> El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia, sin embargo no refleja la importancia clínica de la recomendación.</p>	

- La Guía del Colegio Americano de Médicos Torácicos (ACCP) publicada en la revista CHEST, evalúa la calidad de la evidencia con la herramienta Revisión de Documentación y Evaluación (DART, siglas en inglés) desde el año 2011. La herramienta se desarrolló utilizando principios epidemiológicos de diseño de estudio y los siguientes recursos: Cuestionario de evaluación de calidad general (OQAQ, siglas en inglés), Evaluación de revisiones sistemáticas múltiples (AMSTAR), el Manual Cochrane y los estándares promovidos por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica, y los Institutos de Medicina (IOM, siglas en inglés). La graduación de las recomendaciones se basa en el Sistema de Graduación ACCP (Tabla N°7) desde el año 2005 según dos dimensiones el balance entre beneficios y riesgos así como la calidad de la evidencia (5). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Grado 1A,CHEST)**

**Tabla N°7: Sistema de graduación de la fuerza de las recomendaciones**

<b>Grado de la Recomendación</b>	<b>Beneficios vs. Riesgos</b>	<b>Fortaleza metodológica de la evidencia</b>	<b>Implicaciones</b>
Recomendación fuerte, calidad de la evidencia alta <b>(1A)</b>	Los beneficios claramente sobrepasan los riesgos o viceversa	Evidencia consistente en estudios randomizados controlados sin limitaciones importantes o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de pacientes en la mayoría de circunstancias. Con una búsqueda adicional es poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada <b>(1B)</b>	Los beneficios claramente sobrepasan los riesgos o viceversa	Evidencia de estudios randomizados controlados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirecto o impreciso), o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Una investigación de mayor calidad bien puede tener un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Recomendación fuerte, calidad de la evidencia baja <b>(1C)</b>	Los beneficios claramente sobrepasan los riesgos o viceversa	Evidencia de al menos un resultado crítico de estudios observacionales, series de casos, o de ensayos controlados aleatorios con serias fallas o	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de pacientes en muchas circunstancias. Es probable que la investigación de mayor calidad pueda tener un impacto

		evidencia indirecta	importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y bien puede cambiar la estimación.
Recomendación débil, calidad de la evidencia alta <b>(2A)</b>	Los beneficios y los riesgos están balanceados	Evidencia consistente en estudios randomizados controlados sin limitaciones importantes o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o valores de los pacientes. La investigación adicional es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
Recomendación débil, calidad de la evidencia moderada <b>(2B)</b>	Los beneficios y los riesgos están balanceados	Evidencia de estudios randomizados controlados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, indirecto o impreciso), o evidencia muy fuerte de estudios observacionales	La mejor acción puede variar según circunstancias o valores de los pacientes. La investigación de mayor calidad puede tener un impacto importante en nuestra confianza con la estimación del efecto y podría cambiar la estimación.
Recomendación débil, calidad de la evidencia baja <b>(2C)</b>	Los beneficios y los riesgos están balanceados	Evidencia de al menos un resultado crítico de estudios observacionales, series de casos, o de ensayos controlados aleatorios	Otras alternativas pueden ser igualmente razonables. La investigación de mayor calidad es muy probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza a la

		con serias fallas o evidencia indirecta	estimación del efecto y cambiar la estimación.
--	--	---	--

- La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N°8) (6). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, NCCN)**, según corresponda.

**Tabla N°8: Sistema de clasificación de recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**

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

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado (Tabla N°9) (7), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N°9: Ítems a evaluar en el ADAPTE**

Ítems de Evaluación		Tipo de Calificación		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible.			
2.	La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.			
3.	La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso.			
4.	Existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.			

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para Medicina Oncológica, Cirugía Torácica y Radioterapia. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se planteó soluciones que variaba entre mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- **Recomendaciones observadas luego del ADAPTE**

Un total de 51 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el Anexo N° 3. Fueron eliminadas un total de 6 recomendaciones por contener esquemas de tratamiento con drogas aún no comercializadas en el país, es decir sin registro sanitario en DIGEMID y/o contemplar equipos o instrumentos que al momento no se encuentran disponibles.

- **Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE**

El sistema GRADE (8) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos (Tabla N°10).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia.

**Tabla N°10: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE**

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.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 25 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (8), mediante la aplicación de la herramienta ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

#### - **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés, definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema; consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de Cáncer de Pulmón a través de un mailing donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de su utilidad y claridad a través de una encuesta simple (Anexo N°4). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés así como los aportes y/o alcances de los revisores externos. Las herramientas utilizadas para la difusión son la publicación de las guías en el portal AUNA, capacitaciones mensuales a los grupos de interés sobre el manejo multidisciplinario basado en guías de práctica clínica con su respectiva acreditación, y difusión a través de banners y spot publicitarios.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia de las recomendaciones vertidas en la GPC (Anexo N° 5).

#### - **Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales**

Oncosalud con el respaldo del Grupo Auna, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Dentro de los factores facilitadores para la aplicación de las recomendaciones se consideran el haber sido elaboradas por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, contar con revisión por pares, describir un proceso de actualización continua y ser una herramienta de evaluación de auditoría médica así como de aprobación de medicamentos de alto costo.

Una barrera organizativa potencial para generalizar su aplicación es el 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.

#### - **Criterios de monitorización y auditoría**

La auditoría a los profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con cáncer de pulmón, se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud- AUNA.

#### - **Proceso de actualización**

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un comité de actualización permanente conformado por un miembro del equipo GPC y un colaborador experto líder en cada área (Anexo N° 6); responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 6 a 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el Anexo N° 2: Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE, para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basado en cuatros puntos (9):

1. Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones ?.
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?

3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la directriz ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de novo internacional así como contar con la aprobación de organismos internacionales como FDA y/o EMA; caso contrario será rechazada. Además como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviarán al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

#### - Puntos de vista y preferencias de la población diana

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

**Tabla N° 11: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?                     <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Si</li> <li>b. No</li> <li>c. No sé</li> </ol> </li> <li>2. ¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?                     <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Sustento científico para el tratamiento.</li> <li>b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento</li> <li>c. Los efectos adversos de los tratamientos</li> <li>d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.</li> </ol> </li> <li>3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</li> </ol>
---

Nº7. Los resultados de la encuesta son descritos en el Anexo

- **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC será evaluada por 2 revisores externos con conocimiento amplio en el tema. El instrumento para la revisión externa del experto se basa en un formulario abierto de preguntas (Ver Anexo N°8).

**Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**

**Guía de Práctica Clínica**

**Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón (MMCP)**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación (GRADE)
<b>A. 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	<b>Débil a favor</b>

	como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</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> observación como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
8.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB operados con márgenes negativos (R0) de alto riesgo, <b>se sugiere</b> quimioterapia basada en platinos 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 platinos 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>B. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO</b>		
<b>i. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE</b>		
14.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, <b>se recomienda</b> terapia neoadyuvante con quimioterapia como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
15.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, <b>se recomienda</b> terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en platinos 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>Fuerte 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 platinos 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 platinos 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 platinos. <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>C. 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/Carboplatino o Cisplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
27.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Atezolizumab/Carboplatino/Paclitaxel/Bevacizumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
28.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Bevacizumab/Pemetrexed/Carboplatino o Cisplatino como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
29.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <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>
30.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA) (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, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
32.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%), <b>se recomienda</b> Pembrolizumab como una opción de manejo. <b>(Alta, ASCO) (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 sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
35.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
36.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
37.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
38.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
39.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
40.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <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 metastásico sin mutaciones sensibilizantes con contraindicación a sales de platino, <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 metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG $\geq 2$ , <b>se</b>	<b>Fuerte a favor</b>

	<b>recomienda</b> Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	
43.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG $\geq 2$ , <b>se recomienda</b> Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte 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, <b>se recomienda</b> Osimertinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
45.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva, <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</b>
46.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva, <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</b>
47.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo ALK positivo, <b>se recomienda</b> Alectinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
48.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo 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</b>
49.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo ROS 1 positivo, <b>se recomienda</b> Crizotinib como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO</b>		

PEQUEÑAS		
a. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas 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, <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>

56.	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 en tratamiento mantenimiento, <b>se sugiere</b> observación estrecha como una opción de manejo <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>b. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutaciones sensibilizantes</b>		
57.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva que no han progresado después de 4 ciclos de dupleta de quimioterapia basada en platinos, <b>se recomienda</b> mantenimiento con inhibidores tirosina quinasa del EGFR. <b>(Recomendación, CCO) (Grado 2B, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte 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>		
58.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <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>
59.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <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>
60.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 1%), <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>
61.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas adenocarcinoma metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> segunda línea con Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>

62.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> segunda línea con Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, SIGN) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
63.	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>
64.	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>		
65.	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>
66.	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 Erlotinib, Afatinib o Gefitinib como una opción de manejo. <b>(Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
67.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo ALK positivo y progresión oligometastásica a inhibidor de ALK, <b>se recomienda</b> terapia local y continuar con Crizotinib o Alectinib. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
68.	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>		

69.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación sensibilizante EGFR positiva que progresan después de una segunda línea de tratamiento y presentan un estado funcional ECOG 0-2, <b>se recomienda</b> Erlotinib en aquellos sin exposición previa a Erlotinib. <b>(Recomendación, CCO) (Grado 1B, CHEST)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
70.	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>
71.	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>		
72.	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>
73.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, <b>se recomienda</b> resección quirúrgica seguido de radiocirugía estereotáxica o radioterapia holocraneal como opciones de manejo. <b>(Grado C, CCA) (Grado B, SIGN) (Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
74.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con compromiso cerebral múltiple, <b>se recomienda</b> radioterapia holocraneal. <b>(Grado A, CCA)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
75.	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>		

76.	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>		
77.	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>
78.	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>
79.	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>
80.	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>
81.	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>
82.	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>
83.	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>

### ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CBA	Carcinoma bronquioloalveolar
CGH	Hibridación genómica comparativa
Cis	Carcinoma in situ
CP	Cáncer de pulmón
CPCNP	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
CPET, siglas en inglés	Test de ejercicio cardiopulmonar
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
EC	Estadio clínico
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EV	Endovenoso
FDG-PET/CT	Tomografía computarizada por emisión de positrones 18F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa
FEV <sub>1</sub>	Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo
FISH	Hibridación in situ con fluorescencia de interfase
FP	Fibrosis pulmonar
HAA	Hiperplasia adenomatosa atípica

ICP	Irradiación craneal profiláctica
LOH	Pérdida de heterocigosidad
LTVA	Lobectomía por toracoscopia video asistida
NA	No alcanzado
NF	Neutropenia febril
NGS, siglas en inglés	Next Generation Sequencing
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PTHrP	Secreción tumoral de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea
OMS	Organización Mundial de la Salud
QLQ	Cuestionario de calidad de vida
QT	Quimioterapia
QTA	Quimioterapia adyuvante
QTNA	Quimioterapia neoadyuvante
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
SCT, siglas en inglés	Test de subir escaleras
SEER, siglas en inglés	Vigilancia, Epidemiología y resultados finales
SG	Sobrevida global
SIHAD	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
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
SNP	Síndromes neurológicos paraneoplásicos
SP	Síndrome de Pancoast
SOVCS	Síndrome obstructivo de la vena cava superior
SRS	Radiocirugía estereotáxica
SVCS	Síndrome de vena cava superior
SWT, siglas en inglés	Prueba de test de caminata de carga progresiva
ThRCRI, siglas en inglés	Thoracic Revised Cardiac Risk Index
TKI	Inhibidores de Tirocin Kinasa
TPS	Puntuación de la proporción del tumor
TRO	Tasa de respuesta objetiva
VATS	Toracoscopia video asistida
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VS	Versus

**INDICE**

<b>I.</b>	<b>FINALIDAD</b> .....	1
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	1
<b>III.</b>	<b>POBLACION DIANA</b> .....	1
<b>IV.</b>	<b>USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</b> .....	1
<b>V.</b>	<b>PROCESO A ESTANDARIZAR</b> .....	1
	5.1 Nombre y código CIE 10.....	1
<b>VI.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b> .....	1
	6.1 Definición.....	1
	6.2 Etiología .....	2
	6.3 Fisiopatología .....	2
	6.4 Aspectos epidemiológicos .....	2
	6.5 Factores de riesgo.....	3
	6.5.1 Factores no modificables.....	3
	6.5.2 Factores modificables.....	4
	6.5.3 Factores hereditarios.....	5
<b>VII.</b>	<b>CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</b> .....	7
	7.1 Cuadro clínico.....	7
	7.1.1 Signos y síntomas .....	7
	7.1.2 Interacción cronológica.....	10
	7.2 Diagnóstico.....	12
	7.2.1 Criterios diagnósticos .....	12
	7.2.2 Diagnóstico diferencial.....	13
	7.3 Exámenes auxiliares.....	14
	7.3.1 Procedimientos.....	14
	7.3.2 Patología clínica .....	16
	7.3.3 Imágenes .....	16
	7.3.4 Anatomía patológica.....	20
	7.3.5 Estudios genéticos y moleculares.....	20
	7.4 Estadificación del Cáncer de pulmón según la 8 <sup>o</sup> edcion - AJCC.....	22
	7.5 Clasificación del Cáncer de pulmón.....	24
	7.5.1 Clasificación histológica del Cáncer de pulmón .....	24
	7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive .....	26
	7.6.1 Manejo multidisciplinario del Cáncer de pulmón .....	26
	A. Principios quirúrgicos .....	26
	B. Principios de radioterapia .....	30
	C. Principios de tratamiento sistémico .....	32
	7.6.2 Tratamiento .....	33
	A. Cáncer de pulmón de células no pequeñas temprano (EC I y EC IIA).....	33
	i. Tratamiento locorregional.....	33
	ii. Tratamiento adyuvante .....	36

<b>B. Cáncer de pulmón de células no pequeñas</b>	
localmente avanzado (EC IIB y EC III) .....	39
i. Tratamiento neoadyuvante .....	39
ii. Tratamiento locorregional .....	41
iii. Tratamiento adyuvante .....	42
<b>C. Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico</b>	
i. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico .....	45
a. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes .....	46
b. Tratamiento de 1ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes .....	53
ii. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico .....	56
a. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes .....	56
b. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes .....	59
iii. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico .....	59
a. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes .....	59
b. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes .....	63
iv. Tratamiento de 3ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico .....	65
v. Manejo de la metástasis cerebral .....	66
vi. Manejo de la metástasis ósea .....	69
vii. Manejo locorregional en cáncer de pulmón de células no pequeñas recurrente .....	69
7.6.3 Esquemas de tratamiento sistémico .....	73
7.6.4 Eventos adversos del tratamiento .....	77
7.6.5 Signos de alarma .....	82
7.6.6 Criterios de alta y seguimiento .....	82
7.6.7 Pronostico .....	82
7.7 Complicaciones .....	84
7.8 Criterios de referencia y contra referencia .....	85
7.9 Flujogramas .....	86
Flujograma N° 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – Auna .....	86
Flujograma N° 2: Tratamiento Locorregional del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Temprano .....	87

	Flujograma N° 3: Tratamiento adyuvante en Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas temprano.....	88
	Flujograma N°4: Manejo del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas localmente avanzado.....	89
	Flujograma N°5: Primera línea de tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.....	90
	Flujograma N° 6: Tratamiento de mantenimiento en CPCNP metastásico.....	91
	Flujograma N°7: Tratamiento de 2° y 3° línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.....	92
	Flujograma N° 8: Manejo locorregional del Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas recurrente.....	93
VIII.	<b>ANEXOS</b> .....	94
	Anexo N° 1: Listado de búsqueda sistemática de GPC de Cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	94
	Anexo N° 2: GPC preseleccionadas de Cáncer de pulmón de células no pequeñas.....	97
	Anexo N° 3: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.....	99
	Anexo N° 4: Encuesta simple a los grupos de interés.....	112
	Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Pulmón (MMCP).....	113
	Anexo N° 6: Resultados de la encuesta a pacientes sobre GPC.....	114
	Anexo N° 7: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.....	115
IX.	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	117

## I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón (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.

## II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno 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.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes con diagnóstico patológico de cáncer de pulmón, en los estadios temprano, localmente avanzado y metastásico.

## IV. 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 del Grupo 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.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Pulmón (MMCP)

### 5.1 Nombre y código CIE 10:

Cáncer de pulmón - Código CIE 10: C34

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

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 (10,11). Las recomendaciones que se abordarán en esta guía serán del CPCNP.

### 6.2 Etiología

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 (12). Se detalla los factores de riesgos asociados en el apartado N° 6.5.

### 6.3 Fisiopatología

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(13).

### 6.4 Aspectos epidemiológicos

De acuerdo a las cifras de Globocan 2012(14), el 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 (14).

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 (14) (Ver tabla N°12).

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 (15) (Ver tabla N°12).

En Oncosalud-AUNA se registra un 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 sobrevida global de 16.4% y 12.9% a los 5 y 10 años, respectivamente el cual varía según estadio clínico (Ver tabla N°13).

**Tabla N°12: Incidencia y mortalidad en Perú, Lima-Metropolitana y en Oncosalud-Auna**

Según sexo	Perú <sup>a</sup>		Lima - Metropolitana <sup>b</sup>		Oncosalud - AUNA <sup>c</sup>	
	Inciden a	Mortalidad	Inciden a	Mortalidad	Inciden a (2008 - 2013)	SG (2000 - 2005)
Mujer	9.1	8.1	9.6	7.8	6.5	Tasa a 5a: 16.4%
Varón	11.3	10.0	13.3	11.0	10.0	Tasa a 10a: 12.9%
Ambos	10.1	8.9	11.2	9.2	7.9	

<sup>a</sup>Globocan 2012, <sup>b</sup>Lima Metropolitana 2000 - 2012, <sup>c</sup>Reporte Interno Oncosalud-AUNA, SG: sobrevida global. La incidencia y la mortalidad es presentado como tasa estandarizada según edad e indica la proporción en 100 000 habitantes.

**Tabla N°13: Incidencia y sobrevida global según estadios clínicos, Oncosalud-AUNA.**

Estadio Clínico	Inciden a	Sobrevida Global
EC I	16.7%	47.1%

EC II	6.9%	28.6%
EC III	18.2%	13.9%
EC IV	58.1%	9.1%
Reporte Interno Oncosalud.		

## 6.5 Factores de riesgo

Se han descrito una variedad de factores de riesgo ambientales y/o relacionados con los estilo de vida, donde el consumo de tabaco es uno de los factores más importantes, responsable del 90% de los casos de CP (16). A continuación, abordaremos según los factores sean o no modificables.

### 6.5.1 Factores no modificables

#### - Exposición a radioterapia

En pacientes tratados previamente con RT a nivel mediastinal y/o torácico por otros cánceres, tienen un riesgo de desarrollar CP, el cual es más relevante en fumadores.

Una revisión sistemática de la literatura sugiere que el riesgo relativo de cáncer de pulmón en pacientes con Linfoma Hodgkin (LH) es de aproximadamente 2.6 a 7, y que éste aumento de riesgo podría durar incluso 20 a 25 años (17).

En un estudio observacional tipo cohorte, 7408 pacientes con cáncer de mama fueron expuestas a RT (n=5700) y no expuestas (n=1700); las pacientes con indicación de RT experimentaron un mayor riesgo de desarrollar CP comparado a las no expuestas (2.3 vs. 0.2%, respectivamente); diferencia estadísticamente significativa con una HR de 10 (18).

Las técnicas actuales de RT han permitido reducir la exposición de radiación en el tejido sano, y de esta manera reducir el riesgo de CP secundario.

#### - Fibrosis pulmonar (FP)

Varios estudios han descrito un riesgo de siete veces más de CP en pacientes con diagnóstico de FP (19). Este riesgo es independiente al consumo de tabaco.

#### - Infección VIH

La incidencia de CP es mayor en portadores de VIH comparado con la población general según edad y sexo, en aproximadamente dos a cuatro veces más de riesgo (20–23). Este aumento del riesgo relativo ha permanecido constante independiente del uso de terapia antiretroviral. Esto podría explicarse, según lo observado, a la mayor prevalencia

del consumo de tabaco en portadores de VIH (24,25), pero incluso corrigiendo el estado tabáquico, el riesgo de CP permanece elevado (26,27).

Una serie retrospectiva de 75 pacientes con CP y VIH, compararon las características clínicas de presentación según la base de datos Vigilancia, Epidemiología y resultados finales (SEER, siglas en inglés); la población VIH fue significativamente más joven (mediana de edad 50 vs. 68 años) pero al respecto del tipo histológico y estadiaje no se encontraron diferencias (28).

### 6.5.2 Factores modificables

#### - Consumo de tabaco

El tabaco es un producto agrícola procesado a partir de las hojas de *Nicotiana tabacum*, se consume de varias formas, siendo la principal por combustión de los productos derivados del tabaco. Está compuesta por varias sustancias, dentro de ellas nicotina, alcaloide adictivo que en dosis altas es considerada letal (29).

La inhalación del tabaco y el riesgo de desarrollar cáncer, ha sido postulada en el año 1912 (29,30). Hoy, sabemos que el riesgo de desarrollar CP en un fumador que consume un paquete de cigarrillos al día durante 40 años es aproximadamente 20 veces más, comparado a una persona que nunca ha fumado (31). El riesgo acumulado de CP entre los fumadores pesados puede ser tan alta como del 30%, comparado con un riesgo de CP de solo 1% en aquellos que nunca han fumado (32,33). El riesgo de CP aumenta según el número de cigarrillos consumidos al día y el tiempo de consumo(34). Otros factores que influyen la probabilidad de desarrollar CP son la edad de inicio, el grado de inhalación, el contenido de nicotina y alquitrán en los cigarrillos así como el uso de filtros (35).

Las diferencias en el hábito tabáquico entre hombres y mujeres reflejan los cambios epidemiológicos en la incidencia del CP. Tras el aumento del consumo de tabaco en mujeres se observó un aumento en el número de casos nuevos, y viceversa; con la disminución actual del consumo en ambos sexos se aprecia un plato en la curva de incidencia y una disminución leve en varones (36).

Se estima que dejar de fumar reduce el riesgo de CP en un 20 a 90% y la reducción del riesgo se hace más evidente dentro de cinco años a medida que aumenta el periodo de abstinencia. Estudios casos control, observaron que las personas que han dejado de fumar por más de 15 años mostraban una reducción del riesgo del 80 al 90%, comparado con los fumadores. Sin embargo, el riesgo aún permanece alto si se compara con los no fumadores.

El beneficio en mortalidad se ha ilustrado en una encuesta de aprox. 200.000 hombres y mujeres con historia personal de tabaquismo. Los adultos que dejaron de fumar ganaron aproximadamente 6 a 10 años más de expectativa de vida según edad de cese de tabaco. Incluso en pacientes con cáncer limitado a pulmón que abandonan el tabaco, según un metaanálisis los pacientes fumadores presentan un aumento en la probabilidad de muerte por todas las causas, recurrencia y desarrollo de segundas neoplasias(37).

Entonces, prevenir el inicio de consumo de tabaco así como inducir el abandono del mismo son pilares fundamentales en el control del CP, tal es así que los individuos que abandonan el tabaco y más si lo hacen antes de los 30 años, reducen su riesgo de CP de forma exponencial comparado a los fumadores activos (12). Pero, a pesar de dejar de fumar el riesgo de CP continúa en incremento a medida que la edad avanza, si se compara a los no fumadores (38).

#### - **Marihuana y cocaína**

El riesgo de CP debido al consumo de marihuana o cocaína no está bien dilucidado comparado al consumo de tabaco. Una asociación estrecha entre CP y estas sustancias es difícil de evaluar debido a sesgos de selección y del tamaño de muestra. Varios reportes han documentado cambios histológicos y moleculares en el epitelio bronquial de los fumadores de marihuana, alteraciones premalignas metaplásicas que han sido vistas además en fumadores de cigarrillos (39–41). El uso de estas drogas probablemente incrementen el riesgo de CP, aunque el riesgo no ha sido aún del todo cuantificado(42,43).

#### - **Toxinas ambientales**

Las toxinas ambientales son el tabaco (fumador pasivo), asbesto, radón, metales como el arsénico, cromo y el níquel así como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (16).

#### - **Alcohol**

Un estudio con 4265 participantes de la cohorte original del estudio Framingham y 4793 participantes de la cohorte de descendientes de Framingham comparó los riesgos de CP según los niveles de consumo de alcohol. El consumo de alcohol en estas cohortes fue ligero a moderado. No se encontró relación entre el alcohol y CP después de ajustar el consumo de tabaco (44). Además, un metaanálisis tampoco encontró evidencia de un aumento en el riesgo de cáncer, excepto en individuos con ingestas muy altas de alcohol (> 2000 gramos por mes o de cinco a seis bebidas por día), en quienes podría existir un probable sesgo por el antecedente de tabaquismo (45).

Sin embargo, un estudio con datos de más de 490.000 individuos del Instituto Nacional de Salud-Dieta y Salud, descubrió que después de ajustar el consumo de tabaco, en comparación con no beber, el consumo de alcohol de < 1 bebida por día se asoció con una disminución del riesgo de CP (HR 0.89, IC del 95% 0.82-0.96), mientras que beber ≥ 7 bebidas/día está asociado con un aumento modesto del riesgo (HR 1.11, IC del 95% 1-

1.24). El estudio también sugirió que la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de pulmón puede diferir según el subtipo histológico(46).

#### - Alimentación

El análisis epidemiológico ha sugerido que las dietas ricas en antioxidantes, vegetales crucíferos (brócoli, col, coliflor, repollo verde, col de bruselas) y fitoestrógenos pueden reducir el riesgo de CP, sin embargo la relación riesgo - efecto, no ha sido bien establecida (47). Sin embargo, un estudio de prevención de CP ha demostrado lo contrario, un incremento en el riesgo de CP en fumadores con dieta basada en betacaroteno (48,49).

### 6.5.3 Factores hereditarios

El consumo de tabaco y la contaminación del aire son considerados los principales responsables del desarrollo de CP; sin embargo, varios estudios han demostrado que el riesgo de CP en familiares cercanos persiste incluso luego de ajustar edad, sexo y consumo de tabaco. Aunque, el factor hereditario como riesgo para el desarrollo de CP no está del todo dilucidado y se requiere investigación adicional para identificar los genes implicados, aproximadamente el 8% de los cánceres de pulmón se heredan u ocurren como resultado de una predisposición genética(50,51) .

El cáncer familiar, donde múltiples miembros de la familia son diagnosticados del mismo cáncer, son buenos modelos para investigar la etiología y mecanismo del cáncer. El cáncer familiar de pulmón y específicamente la agregación familiar de CP tiene una alta incidencia en regiones de China, como la ciudad de Xuanwei en la provincia de Yunnan (52). La agregación familiar de CP puede estar influenciado por varios factores, incluyendo factores genéticos, estilos de vida similares (consumo de tabaco y hábitos alimenticios) y un medio ambiente similar (contaminación aérea dentro y fuera del hogar).

El desarrollo de cáncer de pulmón en personas que nunca fuman es un problema complejo, y un gran número de estudios han indicado que las personas con antecedentes familiares de CP son dos o tres veces más susceptibles al desarrollo del CP que aquellos sin este antecedente; e incluso esta asociación es más fuerte para aquellos cuyos hermanos han sido afectados por cáncer de pulmón(53). Entonces, el riesgo de CP en individuos con antecedentes familiares de cáncer entre parientes de primer grado aumenta en aproximadamente el 50% en comparación con aquellos sin antecedentes familiares, y esta asociación no se ve afectada por el sexo, origen étnico, tipos histológicos y otros factores de riesgo(54).

Un metanálisis de 28 estudios casos y controles y 17 estudios observacionales de cohortes reveló un aumento del riesgo de CP asociado con la presencia de un familiar afectado (riesgo relativo de 1.8, IC del 95% 1.6-2.0)(55). El riesgo fue mayor en familiares de pacientes diagnosticados con CP a una edad temprana y en aquellos con múltiples miembros de la familia afectados. El aumento del riesgo en familiares de pacientes con CP de aparición temprana parece extenderse a neoplasias malignas no pulmonares (56).

Desde el punto de vista genético, los estudios con gemelos son una fuente importante de información. Un estudio en gemelos reveló que los ambientes y estilos de vida compartidos, pero no los factores genéticos, afectan la aparición del cáncer de pulmón, y que los hábitos de fumar son probablemente la razón del patrón familiar de cáncer de pulmón en gemelos (57). Otro estudio sugirió que los factores genéticos no muestran un gran valor pronóstico para el riesgo de cáncer de pulmón en gemelos(58). Por el contrario, un estudio previo(59) evaluó el riesgo de cáncer de pulmón en 45,000 gemelos (monocigóticos y dicigóticos) y demostró que los gemelos monocigóticos y dicigóticos tenían un aumento de 7.7 y 6.7 veces el riesgo, respectivamente. Estos resultados reflejan el efecto combinado de factores genéticos y ambientales.

#### - **Anormalidades cromosómicas**

Numerosas anomalías cromosómicas han sido documentadas en el CP, las cuales incluyen pérdida alélica, isocromosomas, translocación no balanceada y pérdida de heterocigosidad (LOH)(60).

La aneusomía extensa (ganancia de 2 o más cromosomas por célula) es el cambio cromosómico mayormente observado en pacientes con CPCNP(61,62). Utilizando técnicas clásicas citogenéticas como hibridación in situ con fluorescencia de interfase (FISH) e hibridación genómica comparativa (CGH), aproximadamente el 50% de las muestras de CPCNP mostraron ganancias de los cromosomas 6, 7 y 8 (63,64). Las ganancias relacionadas con el cromosoma 5p son otra anomalía frecuentemente observada en CPCNP(65). Los estudios de cariotipo identificaron la polisomía en la mayor parte del cromosoma 7. Además, grandes áreas de deleciones en los cromosomas 3 y 9p o amplificaciones en los cromosomas 1 y 3q se observan frecuentemente en el cáncer de pulmón (66). Según lo determinado por LOH y CGH, se han observado tasas más altas de alteraciones cromosómicas en el carcinoma de células escamosas que en el adenocarcinoma. Además, la LOH en el cromosoma 3p14 fue más frecuente en los fumadores actuales que en los ex fumadores(67), (68)(67).

## VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

### 7.1 Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con CP presentan signos y síntomas cuando el CP es localmente avanzado o metastásico, debido al efecto local del tumor, diseminación regional o a distancia e incluso pueden presentar síntomas asociados a síndromes paraneoplásicos.

#### 7.1.1 Signos y síntomas

Aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes presentan uno o más síntomas al diagnóstico. Un estudio con 2293 pacientes con CPCNP documentó que los síntomas más frecuentes son tos (55%), disnea (45%), dolor (38%) y pérdida de peso (36%) (69).

##### 7.1.1.1 Síntomas y/o síndromes intratorácicos

Hay una variedad de síntomas debido al efecto intratorácico del tumor; los más frecuentes son tos, hemoptisis, dolor torácico y disnea.

- **Tos:** Presente en el 50 a 75% de pacientes con CP con mayor frecuencia en pacientes con CP escamoso y de células pequeñas debido a la tendencia de envolver la vía aérea central(69–71).
- **Hemoptisis:** Se ha reportado en el 20 a 50% de los pacientes diagnosticados de CP, aunque la causa más frecuente es por bronquitis asociada(69–71). En un paciente con hemoptisis, la probabilidad de CP varía de 3 a 34% en diferentes series dependiendo de la edad y el antecedente tabáquico(72). En fumadores con hemoptisis y radiografía de tórax normal o no sospecha, la broncoscopia podría diagnosticar CP en aproximadamente el 5% de los casos (73).
- **Dolor torácico:** Presente en aproximadamente el 20 a 40% de los pacientes con CP y mayormente en jóvenes (69,71,74). El paciente refiere un dolor tipo sordo y persistente en el tiempo, típicamente en el lugar donde se ubica el tumor primario o en el área de extensión (pared torácica, mediastino y/o pleura). Además, debemos considerar el dolor secundario a la infiltración pleural (dolor pleurítico) y el dolor relacionado al estado hipercoagulable (émbolos a nivel pulmonar).

- **Disnea:** Es un síntoma frecuente al diagnóstico con una frecuencia del 25 al 40% de los casos (69–71). Es secundario a obstrucción de vía aérea extrínseca o intraluminal, neumonitis obstructiva, atelectasias, diseminación linfangítica, émbolo tumoral, neumotórax, efusión pleural o efusión pericárdica con taponamiento. Al examen físico, los sibilantes localizados podría corresponder a obstrucción parcial del bronquio, mientras que el estridor es característico de una obstrucción de las vías aéreas. La prueba de función pulmonar es útil en pacientes con disnea debido a cáncer de pulmón, ya que puede mostrar un aplanamiento del ciclo espiratorio/flujo inspiratorio por la presencia de tumor en la tráquea, compresión extrínseca o de parálisis de las cuerdas vocales. La parálisis del diafragma unilateral puede ser debido a infiltración del nervio frénico(75).
- **Ronquera:** El diagnóstico diferencial de ronquera persistente en un fumador incluye cáncer de laringe y pulmón. En pacientes con CP, la ronquera es secundaria a infiltración del nervio recurrente laríngeo junto a lo largo de su trayecto debajo del arco de la aorta y alrededor de la laringe (76,77).
- **Afectación pleural:** La afectación pleural ocurre en aproximadamente el 10 a 15% de los pacientes con CP durante el curso de su enfermedad. Se manifiesta como engrosamiento pleural sin efusión o como efusión pleural maligna. Aunque los pacientes con afectación pleural manifiestan tos y disnea, aproximadamente un cuarto de los pacientes no refieren síntomas (78). La presencia de efusión pleural podría limitar una resección con intención curativa, no todas las efusiones pleurales son malignas; otras causas como obstrucción linfática, neumonitis post obstructiva o atelectasias podrían explicar una efusión pleural con citología negativa. Al respecto, se ha reportado que aproximadamente 5 a 14% de los pacientes con CPCNP y efusión pleural unilateral tiene enfermedad potencialmente resecable (79).  
Los derrames malignos son típicamente exudados y pueden ser serosos, serosanguinolentos o extremadamente sanguinolentos. El rendimiento de la citología del líquido pleural después de una única toracocentesis en pacientes con afectación pleural documentada es aproximadamente del 60%; el rendimiento aumenta a aproximadamente el 75% con una segunda toracocentesis y hay poca ganancia adicional con una nueva toracocentesis (80,81).

La biopsia pleural cerrada agrega poco al rendimiento del examen citológico. En un paciente con sospecha de malignidad, repetir la citología del líquido pleural con o sin biopsia pleural es apropiado si el estudio inicial es negativo. Una serie prospectiva evaluó el rendimiento citológico de las alícuotas de líquido pleural de 10 ml, 60 ml y  $\geq 150$  ml (82). La sensibilidad para el diagnóstico de malignidad en el líquido pleural fue menor para los volúmenes de 10 ml en comparación con los mayores volúmenes. La pleuroscopia médica tiene una sensibilidad de  $> 90\%$  para malignidad y se puede considerar para pacientes con derrames pleurales y sospecha de malignidad que son citológicamente negativos (83).

- **Síndrome de vena cava superior (SVCS):** El SVCS se presenta con mayor frecuencia en el CPCP en comparación al CPCNP. Los síntomas descritos son sensación de plenitud a nivel de cabeza y cuello, disnea, tos, dolor y disfagia. Los hallazgos físicos incluyen venas del cuello dilatadas, un patrón venoso prominente en el pecho, edema facial y apariencia pletórica. Con respecto a las imágenes, la

radiografía de tórax describe ensanchamiento del mediastino o una masa hilar derecha y la tomografía de tórax puede identificar la causa y nivel de obstrucción así como el grado de drenaje venoso colateral(84). La mayoría de los síntomas se resuelven luego de manejar el tumor mediastinal.

- **Síndrome de Pancoast (SP):** El SP o tumor de sulcus pulmonar se presenta mayormente en el CPCNP típicamente histología células escamosas. El síntoma característico es dolor a nivel de hombro, antebrazo, escápula y dedos. Además, síndrome de Horner (miosis, ptosis, enoftalmos y anhidrosis hemifacial) por compromiso de nervios simpáticos, destrucción ósea y atrofia de los músculos de la mano (85).

### 7.1.1.2 Síntomas extratorácicos

Los lugares más frecuentes de metástasis a distancia son hígado, glándulas adrenales, hueso y cerebro.

- **Hígado:** Las metástasis hepáticas están presentes en más del 50% de los pacientes con CPCNP o CPCP, según autopsias realizadas (86,87). Los síntomas secundarios al compromiso hepático son más frecuentes en el curso de la enfermedad que al debut. Sin embargo, metástasis hepáticas asintomáticas puede ser detectadas ante la elevación de enzimas hepáticas, tomografía axial computada(88) o FDG-PET/CT. Este último logra identificar aproximadamente el 3% de los casos de metástasis a nivel suprarrenal y hepático(89,90).
- **Hueso:** Aproximadamente el 20% de los pacientes con CPCNP cursan con metástasis óseas al debut(91) y en CPCP se presenta en el 30 al 40% de los pacientes(92). Se caracteriza por dolor lumbar, torácico o en extremidades. A nivel laboratorial se describe elevación de fosfatasa alcalina y calcio sérico. En imágenes, las lesiones mayormente son osteolíticas que osteoblásticas y el lugar mayormente comprometido son los cuerpos vertebrales.
- **Glándula adrenal:** Considerados sitios de metástasis frecuentes(86) pero raramente sintomáticas. Una serie con 330 pacientes de CPCNP operable, detectaron 32 (10%) casos de masa adrenal aislada en tomografías de estadiaje donde solo 8 de 32 (25%) fueron malignos y el resto lesiones benignas como adenomas, hiperplasia nodular y quiste hemorrágico (93). Sin embargo, un estudio con CPCP encontró un 17% de biopsias de glándula adrenal positivas a metástasis a pesar de tener tomografía axial computarizada (TAC) previamente negativas(94).
- **Cerebro:** La frecuencia es mayor en pacientes con CPCNP tipo adenocarcinoma y en el CPCP está presente en aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes(95). El riesgo de metástasis cerebral aumenta con un mayor tamaño del primario y la presencia de compromiso ganglionar regional(96). Los síntomas descritos son cefalea, vómitos, pérdida visual, hemiparesia, déficit de nervios craneales y convulsiones.

- **Manifestaciones hematológicas: Anemia**, observada en el 40% de los pacientes nuevos con CP (hemoglobina  $\leq 12$ ) y en el 80% de los pacientes en quimioterapia(103). **Leucocitosis**, presente en el 15% de los pacientes con CP donde cerca de la mitad son CPCNP(104). Se ha asociado a mal pronóstico y a hipercalcemia maligna(97). **Trombocitosis**, con una frecuencia del 14% en pacientes con CP al debut (105) y considerado un factor independiente de mal pronóstico (106). **Estado hipercoagulable**, debemos considerar al síndrome de Trousseau (tromboflebitis migratoria superficial), trombosis venosa profunda, tromboembolismo, coagulopatía intravascular diseminada, microangiopatía trombótica y la microangiopatía no trombótica.

### 7.1.1.3 Síndromes paraneoplásicos

- **Hipercalcemia maligna:** Secundaria al compromiso óseo o menos frecuente por la secreción tumoral de una proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), calcitriol u otras citoquinas, incluyendo los factores activadores del osteoclasto. En un estudio con 1149 pacientes con CP, 6% cursaron con hipercalcemia, donde el carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y el CPCP fueron responsable del 51%, 22% y 15% de los casos, respectivamente(97). Los síntomas descritos son anorexia, náusea, vómitos, estreñimiento, letargia, poliuria, polidipsia y deshidratación.
- **Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIHAD):** Aproximadamente el 10% de los pacientes con CPCP cursan con SIHAD y el CPCP representa el 75% de todas las enfermedades malignas relacionadas con el SIHAD (98,99). La severidad de los síntomas están relacionados al grado de hiponatremia y su rápido descenso. Se describe como síntomas anorexia, náusea y vómito, y en casos de edema cerebral los síntomas incluyen irritabilidad, inquietud, cambios de personalidad, confusión, coma, convulsiones y paro cardiorrespiratorio.
- **Síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP):** Asociado mayormente con CPCP. Los SNP involucran síntomas secundarios al compromiso de nervios periféricos, músculo, médula espinal, ganglios de la raíz dorsal, afectación de pares craneales, encefalitis autoinmune, síndrome opsoclonus mioclonus, etcétera. Se plantea un origen inmunomediado con autoanticuerpos. El síndrome de Lambert - Eaton, es uno de los SNP a considerar debido a su mayor frecuencia descrita en el 3% de los pacientes con CPCP(100); se caracteriza por ataxia cerebelosa, neuropatía sensorial, encefalitis límbica, encefalomielitis, neuropatía autonómica, retinopatía y opso mioclono (101). Los síntomas neurológicos pueden preceder en meses o años al diagnóstico de CPCP en más del 80% de los casos y en el 70% de los casos se asocia a un estadiaje clínico localmente avanzado(102).
- **Osteoartropatía hipertrófica:** Caracterizado por hipocratismo y proliferación perióstica de los huesos tubulares. Se describe como artropatía asimétrica y

dolorosa que involucra tobillos, rodillas, muñecas, codos y menos frecuente metacarpianos, metatarsianos y falanges óseas. Los síntomas pueden resolverse luego de la resección del tumor y en pacientes no operables se puede indicar antiinflamatorios no esteroideos o bifosfonatos(107).

- **Dermatomiositis y Polimiositis:** Son tipos de miopatías inflamatorias que se puede observar en pacientes con CP al debut o durante el curso de la enfermedad. Se caracteriza por debilidad muscular.
- **Síndrome de Cushing (SC):** El SC es relativamente común en pacientes con CPCP y tumores carcinoides del pulmón (108,109). Los síntomas son secundarios a la producción ectópica de la hormona corticotropina suprarrenal; se describe debilidad muscular, pérdida de peso, hipertensión, hirsutismo y osteoporosis. Dentro de los hallazgos de laboratorio la alcalosis hipokalémica y la hiperglucemia están usualmente presentes. La asociación CPCP y SC brindan un peor pronóstico comparado a los pacientes sin SC(108–110).

### 7.1.2 Interacción cronológica

El cáncer de pulmón es una neoplasia altamente compleja probablemente por tener múltiples vías pre neoplásicas que involucran eventos moleculares previos al desarrollo del CP y una base genética subyacente. Se cree que el desarrollo del CP surge luego de una serie de cambios patológicos progresivos (lesiones preneoplásicas o lesiones precursoras) en el epitelio respiratorio (111).

Las principales lesiones pre malignas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (112), son la displasia escamosa bronquial y el carcinoma in situ (Cis) para el carcinoma de células escamosas; la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) para el adenocarcinoma y la hiperplasia idiopática difusa de la célula neuroendocrina para el cáncer de pulmón neuroendocrino. Sin embargo, la secuencia de cambios preneoplásicos se ha descrito principalmente en los tumores centrales de histología escamosa a diferencia del resto de histologías.

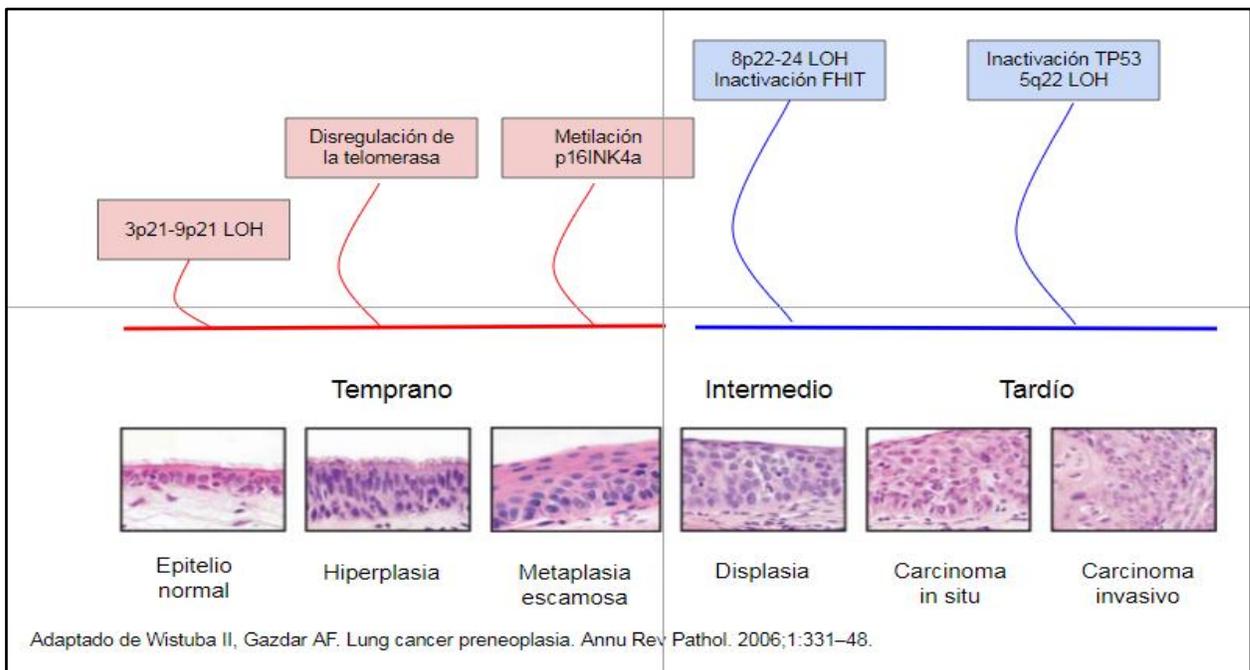
#### - **Lesiones preneoplásicas del carcinoma de células escamosas**

La célula progenitora para el desarrollo de metaplasia escamosa es desconocida, ya que normalmente no hay células escamosas en el epitelio respiratorio; se presume que las células basales representan una zona relativamente quiescente para ser el precursor del epitelio preneoplásico. Respaldado por el hecho que la metaplasia escamosa usualmente es precedida y/o acompañada por hiperplasia de células basales e incluso se ha observado una expresión significativa de la proteína EGFR y una alta actividad proliferativa medida por Ki-67(113,114).

Un estudio longitudinal evaluó el curso natural histopatológico de las lesiones preneoplásicas del carcinoma escamoso utilizando un broncoscopio convencional de luz blanca. La tasa de progresión de Cis a carcinoma invasivo fue significativamente mayor

en lesiones con displasia severa (32%) comparado con metaplasia escamosa (4%) y la displasia de bajo grado (9%) (115) (Ver gráfico N°1). Sin embargo, se detectó progresión a metaplasia escamosa y displasia de bajo grado (leve a moderado) a Cis y carcinoma invasivo sin presentar previamente displasia, sugiriendo que no siempre ocurre el desarrollo de carcinoma escamoso según los pasos descritos o no es detectado debido a una rápida progresión. Además, este estudio confirma que la actual clasificación histológica pre maligna no es suficiente para determinar el riesgo ya que en el CP están involucrados marcadores moleculares y genéticos.

**Gráfico N°1: Cambios histopatológicos y moleculares durante la patogénesis del carcinoma escamoso de pulmón**



El modelo actual sobre la secuencia molecular en la patogénesis del CP escamoso se describe como:

- a) Anormalidades genéticas en el epitelio normal y en aumento continuo a medida que ocurren cambios histológicos severos(116).
- b) Las mutaciones mantienen una secuencia, con pérdida progresiva de alelos en múltiples sitios del cromosoma 3p y 9p21. Los cambios tardíos ocurren en 8p21-23, 13q14(RB) y 17p13 (TP53)(116-118). La metilación p16 puede ser detectada

tempranamente y con una frecuencia que aumenta con la progresión histopatológica (24% en metaplasia escamosa y 50% en Cis)(119).

c) Los cambios moleculares del epitelio respiratorio son extensos y multifocales a través del árbol bronquial de fumadores y en pacientes con CP, indicando un amplio campo de mutagenización, presumiblemente por la exposición al humo de tabaco(120).

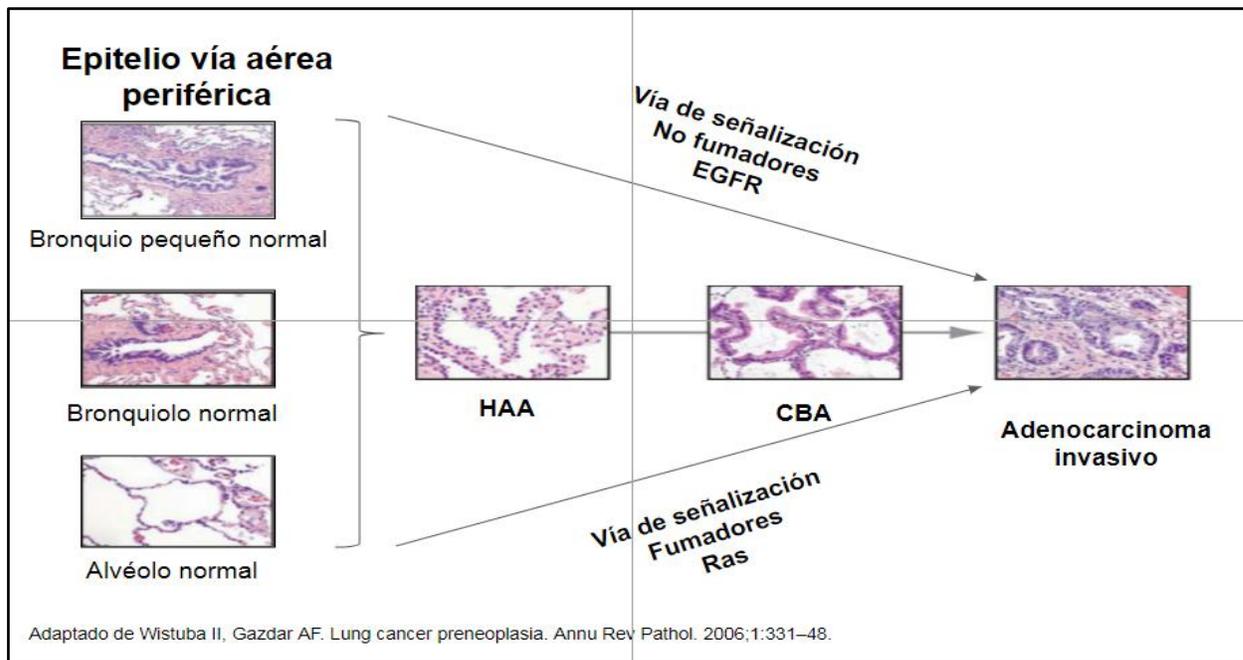
d) Anormalidades moleculares clonales y sub clonales así como inestabilidad genética se encuentran en parches de histología normal, epitelio hiperplásico y en epitelio bronquial anormal de pacientes con CP(121).

- **Lesiones preneoplásicas del adenocarcinoma**

Se presume que las células claras y los neumocitos tipo II, son las células progenitoras de la vía aérea periférica, ya que los adenocarcinomas periféricos a menudo expresan marcadores con estos tipos de células(122,123).

Se ha descrito solo una secuencia de cambio morfológico para el desarrollo de adenocarcinoma invasivo a partir de las lesiones premalignas HAA y carcinoma bronquioloalveolar (CBA), el cual está influenciado por dos vías moleculares, el KRAS y el EGFR en población de fumadores y no fumadores, respectivamente (Gráfico N°2).

**Gráfico N°2: Cambios histopatológicos y moleculares durante la patogénesis del carcinoma escamoso de pulmón**



El HAA se considera un precursor putativo del adenocarcinoma(124,125) debido a su alta frecuencia en estos pacientes (40%) comparado con el carcinoma de células escamosas (11%)(126-129)

## 7.2 Diagnóstico

### 7.2.1 Criterios diagnósticos

La sospecha diagnóstica del CP se basa en el antecedente de hábito tabáquico, hallazgos clínicos y de imágenes; el cual debe tener confirmación histológica obtenida por alguna de las diferentes técnicas invasivas (broncofibroscopia de fibra óptica, biopsias percutáneas con agua de aspiración fina, toracocentesis, etcétera) según sea la ubicación del tumor central, periférica o extratorácica (Ver apartado N° 7.3.1).

Dentro de los síntomas que debemos considerar ante la sospecha de CP son tos (50 - 75%), hemoptisis (25 - 50%), disnea (25%) y dolor torácico (20%) (Ver apartado N° 7.1).

El test diagnóstico de elección es la broncofibroscopia de fibra óptica asociado a la evaluación ganglionar regional por ultrasonido endobronquial (UEB) y/o ultrasonido endoscópico (UE) en pacientes con CP de ubicación central, ya que los tumores periféricos en bronquios subsegmentarios podrían no ser visibles.

En tumores centrales, el broncofibroscopio flexible tiene una alta sensibilidad que varía de 83 a 88%(130,131). Dentro de las técnicas para la obtención de las muestras, la biopsia bronquial es la más confiable (83% de sensibilidad), similar a lo obtenido utilizando múltiples técnicas como biopsia, cepillos y lavados (83% de sensibilidad)(130).

En tumores periféricos, el broncofibroscopio flexible tiene menor sensibilidad diagnóstica (60 a 69%) y una alta tasa de falsos negativos comparado con tumores centrales(130,131). El fluoroscopio podría mejorar el campo diagnóstico del broncoscopio en las lesiones periféricas, aunque comparado con las biopsias percutáneas con agua de aspiración fina (sensibilidad 88 - 92%)(132), su sensibilidad es menor.

En pacientes con estadio clínico temprano el tejido obtenido por broncofibroscopia podría ser suficiente, a diferencia de los pacientes con CP metastásico donde es necesario mayor material histológico para subclasificar al tumor y así brindar terapias más efectivas (133).

### 7.2.2 Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales del CPCNP se encuentran el CPCP, lesiones benignas y la patología no oncológica. Aunque la presentación clínica y las imágenes podrían brindar algunas diferencias, se requiere confirmación histológica de las mismas.

Las diferencias clínicas, radiológicas y patológicas del CPCP, se muestran a continuación.

**Tabla N°14: Características clínicas del CPCNP y CPCP.**

Características	CPCNP	CPCP
<b>Forma de presentación</b>	Progresiva	Rápida y agresiva (en semanas). Secundario a la mayor velocidad de replicación de las células(134).
<b>Síndrome de Pancoast</b>	Frecuente	Raro
<b>Síndrome de vena cava superior</b>	Frecuente	Frecuente
<b>Síndromes paraneoplásicos</b>	Menos frecuente	Frecuente
<b>Patología</b>	Características clásicas de diferenciación epitelial.	Células hipercromáticas con poco citoplasma, láminas cohesivas de células azules con formación de rosetas, artefactos de aplastamiento con necrosis y fragilidad celular(135).
<b>Inmunohistoquímica</b>	Positiva para TTF1, CK5/6 y p63.	Positiva para TTF1, sinaptofisina, CD56, cromogranina y enolasa específica. Alta tasa de proliferación Ki 67 y MIB-1.

Es importante diferenciar estas dos histologías, ya que difieren en el pronóstico y el tratamiento. Incluso en caso de no existir correlación clínica con la patología inicial, se deberá realizar una segunda revisión de la patología o incluso repetir la biopsia.

## 7.3 Exámenes auxiliares

### 7.3.1 Procedimientos

El diagnóstico histopatológico es realizado mediante la biopsia del tumor, la cual puede realizarse mediante métodos invasivos y no invasivos. Con el advenimiento de las terapias blanco para mutaciones específicas, cuya detección puede ser difícil en muestras de biopsia pequeñas. A continuación se describen los principales procedimientos que se utilizan para el proceso diagnóstico; algunos de los cuales también puede tener un rol terapéutico.

El grupo de expertos en cáncer de pulmón de Europa ha realizado recomendaciones sobre los procedimientos diagnósticos en cáncer de pulmón de células no pequeñas y menciona que todos los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón deben contar con tejido para realizar el diagnóstico, el cual puede ser obtenido preferentemente mediante un procedimiento poco invasivo; y que cada caso debe ser discutido en un equipo multidisciplinario que acuerde un plan diagnóstico y terapéutico individualizado (136).

#### - **Broncofibroscopia**

La broncofibroscopia tiene dos tipos de indicaciones: diagnóstica y terapéutica. La modalidad diagnóstica tiempo como propósito, la detección precoz del cáncer endobronquial (con el apoyo de la autofluorescencia), la detección del compromiso mediastinal (con la ayuda del ultrasonido endobronquial), la punción transbronquial, el diagnóstico microbiológico asociado al cáncer de pulmón y la detección de fístula broncopleurálica periférica a través de la broncografía selectiva (137). En la actualidad se cuenta con dos tipos de broncoscopios, el flexible y el rígido; el broncoscopio rígido tiene indicaciones precisas como la colocación de stents, remoción de tumores sésiles o pediculados que ocupan la luz bronquial y el retiro de cuerpos extraños (138).

La broncofibroscopia en general está recomendada para obtener el diagnóstico histológico de tumores centrales en estadios I-III, mediante la biopsia de cualquier lesión visible (139). Su rendimiento diagnóstico es de alrededor del 80% (140).

#### **Técnicas de broncofibroscopia avanzada:**

##### **Ultrasonografía endoscópica bronquial (EBUS)**

Los broncofibroscopios permiten a través del canal de trabajo incorporar la ultrasonografía endoscópica o ecobroncoscopia, necesaria para evaluar el tumor primario, compromiso peribronquial, parabronquial, pulmonar, estado ganglionar mediastinal, obtener muestras del ganglio linfático comprometido en tiempo real y establecer la extensión de la enfermedad. Las estaciones ganglionares accesibles para la evaluación y diagnóstico son: 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 11 (141).

## **Navegación electromagnética**

Es la combinación de imágenes radiológicas y la broncoscopia en tiempo real en forma simultánea. Con el apoyo de la tomografía computarizada, de buena calidad y adecuado software, se consigue realizar una excelente identificación de la patología transbronquial. Con esta técnica, al combinar la tomografía y broncoscopia se incrementa el rendimiento diagnóstico, en lesiones pulmonares extra-bronquiales y más aún en nódulos periféricos (142,143).

## **Broncoscopia de autofluorescencia**

Este método utiliza la autofluorescencia, que ayuda a precisar cambios en la mucosa, estimuladas por una longitud de onda específica de la mucosa normal y que muestra una fluorescencia distinta en zonas anormales, en lesiones premalignas, lesiones malignas e inflamatorias, cuyo espectro luminoso identifica la naturaleza del mismo.

## **Luz de banda estrecha**

El uso de auto-fluorescencia con luz de banda estrecha, ayuda a esclarecer el nivel de angiogénesis en las lesiones de la mucosa bronquial, identificación de capilares, estructuras vasculares subepiteliales y establecer si corresponden a capilares de neoplasias o lesiones benignas. La combinación del uso de la luz de banda estrecha y autofluorescencia incrementa la especificidad hasta el 90% (144,145).

### **- Biopsia intratorácica percutánea por aspiración con aguja fina (BIPA)**

La BIPA es un método diagnóstico y asequible con pocas complicaciones para el diagnóstico citológico del cáncer de pulmón. Tiene una alta sensibilidad diagnóstica (89%) y especificidad relativa con valor predictivo negativo de 82%. La tasa de complicaciones es de alrededor del 5%, siendo las más frecuentes: neumotórax, dolor torácico y hemoptisis.

La BIPA está indicada para el diagnóstico citológico, preferentemente de nódulos pulmonares periféricos. También puede ser utilizado para el diagnóstico de tumores de localización perihiliar y central, ganglios mediastinales de volumen importante, neoplasia pleural y cualquier masa sospechosa de neoplasia en la cavidad intratorácica.

### **- Videotoracoscopia asistida**

La videotoracoscopia asistida es un procedimiento mediante el cual, se accede a la cavidad torácica, a través de incisiones mínimas. La videotoracoscopia tiene un rol diagnóstico y terapéutico.

Puede ayudar al estudio de diversas estructuras a nivel torácico: a nivel pleural (estudio y tratamiento de derrames, tratamiento de hemotórax organizado, tratamiento de empiema pleural organizado, pleurectomía, resección de tumores localizados a nivel de pleura parietal, tratamiento del quilotórax), a nivel pulmonar (biopsia, lobectomía pulmonar, resección de nódulos y/o masas, resección de bullas, resección de ampollas subpleurales, tratamiento de enfisema), a nivel pericárdico (ventana pericárdica, pericardiectomía), a nivel mediastinal (estadificación en cáncer de pulmón, estadificación en cáncer esofágico, biopsia y resección de tumores, biopsias y resección de quistes, resección esofágica, ligadura de conducto torácico, miotomía esofágica, resección de tumores esofágicos benignos, simpatectomía, timectomía y vagotomía) y a nivel del corazón (implantación de marcapasos, revascularización coronaria, cirugía cardíaca congénita, cardioscopia) (146). Las complicaciones principales son la hemorragia (principal causa de conversión a cirugía convencional), fuga aérea persistente (secundaria a la apertura de las cisuras), atelectasias, neumonías, arritmias cardíacas, fístula broncopleural, insuficiencia cardíaca e infarto agudo del miocardio.

#### - Mediastinoscopia o mediastinotomía anterior

La mediastinoscopia cervical anterior es un procedimiento quirúrgico para abordar el mediastino, explorar el compromiso ganglionar paratraqueal y subcarinal anterior, con la finalidad de obtener ganglios de los grupos mediastinales 4R, 4L y grupo 7, y así determinar la naturaleza histológica de los mismos (147); también, sirve como método diagnóstico y terapéutico de tumores mediastinales, adenopatías inflamatorias o metastásicas de primarios extrapulmonares.

En relación al cáncer de pulmón, la mediastinoscopia cervical, la linfadenectomía video asistida o la linfadenectomía mediastinal transcervical extendida están indicadas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas; en quienes es necesario evaluar el territorio ganglionar mediastinal para definir el estadio clínico de la enfermedad, especialmente cuando hay sospecha de compromiso ganglionar mediastinal por imágenes (ganglios mayores de 10 mm).

La mediastinoscopia cervical anterior convencional y la mediastinoscopia extendida, no exploran todos los grupos ganglionares; por lo que, se consideran incompletos. La linfadenectomía videoasistida y la linfadenectomía mediastinal transcervical extendida tienen la particularidad de obtener ganglios completos y abordar todos los grupos ganglionares del mediastino superior (grupos 2, 3, 4, 5, 6, 7), mediante un abordaje distinto a la mediastinoscopia convencional. La sensibilidad de este procedimiento es 80-90% y valor predictivo negativo 91% (148,149).

### 7.3.2 Patología clínica

Los pacientes con sospecha y/o diagnóstico de cáncer de pulmón deben contar con los siguientes estudios de laboratorio (139,150,151): hemograma, electrolitos, calcio sérico, fosfatasa alcalina, alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total, creatinina sérica, albúmina y lactato deshidrogenasa.

El examen clínico, físico y los análisis de laboratorio pueden predecir la probabilidad de metástasis en pacientes con cáncer de pulmón, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (152). Resultados anormales pueden guías a solicitar estudios adicionales. Por ejemplo: una función hepática alterada puede ser debido a metástasis hepática; por lo que, se debe solicitar una imagen para evaluar la morfología hepática.

La elevación del calcio puede indicar la presencia de metástasis ósea e indicar la necesidad de un estudio de imagen; así también, puede indicar la manifestación de un síndrome paraneoplásico del tumor primario. La elevación de la fosfatasa alcalina puede ser secundario a metástasis ósea y hepática, y de asociarse a elevación de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), la metástasis hepática se convierte en la primera posibilidad de metástasis a distancia.

Los marcadores tumorales generalmente son usados para el monitoreo del curso clínico de la enfermedad, ayudando a detectar posibles recurrencias; además, pueden ser de apoyo para el diagnóstico y clasificación patológica de los tumores (153).

### **7.3.3 Imágenes**

Los objetivos de la evaluación por imágenes en cáncer en pacientes con diagnóstico o sospecha de cáncer de pulmón de células no pequeñas, son los siguientes:

1. Evaluar las características del tumor.
2. Determinar el estadio de la enfermedad.
3. Identificar lesiones que requieran biopsia para el proceso de diagnóstico y estadiaje.
4. Servir para la planificación de la cirugía o la radioterapia.
5. Re-estadiar la extensión de la enfermedad después de la terapia.

#### **- Radiografía de tórax**

La radiografía tórax como técnica de imagen única es insuficiente para el diagnóstico y estadiaje del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo, la radiografía está ampliamente disponible y es económica. Provee información de la presencia y extensión de la enfermedad, a mínima dosis de radiación.

La radiografía de tórax provee algunas características importantes de la lesión, como por ejemplo: el tamaño, los bordes, la presencia de calcificaciones, etc. Estas características pueden ayudar a distinguir nódulos pulmonares benignos y malignos; sin embargo, en lesiones sospechosas siempre se debe solicitar tempranamente la tomografía computarizada.

#### - **Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada debe ser realizadas en todos los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón de células no pequeñas con el propósito de caracterizar el tamaño del tumor y el compromiso ganglionar y orgánico a distancia potencial.

La tomografía de tórax tiene la ventaja de proveer una buena definición anatómica de los tumores dentro del tórax; por ejemplo: la tomografía permite la identificación de lesiones T3-4 (tumores grandes que invaden las estructuras mediastinales y hueso) e identifica los posibles puntos para la toma de biopsia, incluyendo los ganglios (N1-N3). Además, la tomografía puede identificar atelectasias relacionadas al tumor, neumonitis posquirúrgicas (T2) o enfermedades pulmonares coexistentes que pueden afectar la resecabilidad del tumor.

La mayor limitación de la tomografía es su baja precisión en la identificación de metástasis mediastinal (154,155). Una revisión sistemática del 2013 evaluó 43 estudios que reportaron la precisión de la tomografía como método para el estadiaje en 7368 pacientes con sospecha de cáncer de pulmón de células no pequeñas (se consideró tomografía positiva cuando el tamaño del compromiso ganglionar fue mayor a 1 cm, siendo su frecuencia del 30%). La tomografía predijo el compromiso ganglionar mediastinal con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 55%, 81%, 58% y 83%, respectivamente (154). Por ello, debido a su baja sensibilidad y especificidad, la tomografía no es una modalidad confiable de estadiaje mediastinal en pacientes con CPCNP, con la excepción de enfermedad mediastinal bulky.

Por otro lado, la evaluación tomográfica del abdomen y cerebro puede identificar enfermedad metastásica a distancia; sin embargo, la prescripción de alguna tomografía para evaluar metástasis a distancia debe ser hecha considerando lo siguiente:

\*Pacientes con síntomas focales, signos o exámenes de laboratorio que sugieran enfermedad a distancia, la modalidad usada dependerá de la sospecha del sitio de metástasis.

\*Pacientes con estadio clínico III o IV que tienen mayor riesgo de metástasis cerebral y pueden beneficiarse de una imagen de una resonancia magnética o tomografía, si es que la resonancia no está disponible.

\*Pacientes con estadios clínicos I o II que son candidatos a cirugía con intención curativa, existe consenso que la imagen de cerebro con resonancia de rutina no está indicado.

## - PET/CT

La tomografía computarizada por emisión de positrones 18F-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG PET/CT) a pesar de su limitada resolución anatómica es utilizada para evaluar la actividad metabólica del tumor primario, compromiso mediastinal y la metástasis a distancia potencial. No existe consenso para definir los criterios de un PET positivo y no existe un punto de corte ideal para estandarizar el valor de absorción (SUV).

La confidencialidad de la tomografía, resonancia magnética y la toracoscopia en lesiones pulmonares con compromiso ganglionar es pobre con una tasa de falsos positivos y negativos de 45% y 13%, respectivamente. La tasa de falsos negativos es alta con tumores centrales y adenocarcinomas (156).

Se prefiere el uso selectivo del PET en pacientes con tumores resecables T2-3 por tomografía para detectar metástasis ocultas y en aquellos con alto riesgo de complicaciones quirúrgicas. Cuando el PET es positivo, exceptuando los tumores mediastinales bulky, no se puede omitir la biopsia para confirmar la sospecha de enfermedad (157).

El PET brinda información más confiable durante la evaluación mediastinal comparado con la tomografía de tórax y algunas veces detecta enfermedad oculta (hepática, adrenal, ósea y pleural) fuera de la cavidad torácica que no es radiológicamente evidente por tomografía computarizada. Con respecto al estadiaje mediante PET, una revisión sistemática de 45 estudios, que incluyó 4105 pacientes mostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en 80%, 88%, 75% y 91%, respectivamente (154). Otro metaanálisis, de 39 estudios reportó el incremento de la sensibilidad del PET (100%) cuando el tamaño del compromiso ganglionar fue mayor a 1 cm por tomografía (155).

Por otro lado, la racional del uso de PET en pacientes con tumores potencialmente resecables, viene de estudios randomizados que incluyeron pacientes considerados EC I, II y IIIA por tomografía en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, donde el PET evitó toracotomías innecesarias (89,158); sin embargo, hay estudios con resultados conflictivos (159–161).

El valor del PET en estadios clínicos IA1-3 (T1a-cN0M0) de cáncer de pulmón de células no pequeñas es controversial. En esta población, la prevalencia estimada de metástasis es muy baja (aproximadamente 4%). Algunos mencionan que el PET es innecesario en estos escenarios y proceden directamente a una mediastinoscopia cervical o resección quirúrgica del tumor primario con muestreo mediastinal en el momento de la cirugía; así también, otros creen que el PET puede reducir cirugías innecesarias (155,162–164).

Cuando se realice estadiaje al mediastino por PET, se debe considerar los siguientes errores:

- \*Los falsos positivos pueden ocurrir por lesiones benignas que captan FDG, tales como infecciones, inflamación y enfermedad granulomatosa (165).
- \*Falsos negativos, que típicamente ocurren cuando existen focos microscópicos de metástasis y ganglios menores de 10 mm (166–168).

A continuación, se presenta un resumen de las recomendaciones brindadas por diferentes GPC para el uso de PET/CT para el proceso de estadiaje.

**Tabla Nº 15: Resumen de recomendaciones sobre PET/CT en guías de práctica clínica.**

NICE 2011	Silvestri 2013	SIGN 2014	NCCN 2016
Ofrecer PET/SCAN como primera evaluación en pacientes con probabilidad baja o intermedia de una lesión mediastinal potencialmente maligna, aptos para tratamiento curativo.	En pacientes con estadio clínico temprano considerados para tratamiento curativo el PET/CT es recomendado para evaluar la presencia de metástasis (excepto el cerebro).	Posterior al PET/CT de lesiones pulmonares solitarias se requiere la confirmación histopatológica (169).	PET/CT es recomendado como parte de la evaluación pretratamiento para todos los estadios clínicos.
PET/CT es apropiado para confirmar la presencia de metástasis a distancia/tumor sincrónico en	El PET/CT tiene múltiples propósito como parte del plan de manejo del cáncer de pulmón, incluyendo la	Todos los pacientes considerados para el tratamiento radical	PET/CT puede jugar un rol en la evaluación y en el estadiaje más

<p>pacientes considerados para tratamiento curativo.</p> <p>Considerar el uso de RMN y PET/CT como imágenes cerebrales de rutina previo al tratamiento con intención curativa.</p>	<p>precisión diagnóstica y guía la biopsia y el estadiaje.</p> <p>En pacientes con bajo riesgo de enfermedad metastásica (estadio clínico IA, tumor periférico) el PET/CT puede no indicarse (tasa de falsos positivos para metástasis).</p>	<p>deben ser estadios mediante PET/CT previo al tratamiento (170–172).</p> <p>Para la evaluación de metástasis adrenales, un PET/CT negativo excluye la metástasis, después de PET/CT positivo, la confirmación histopatológica es requerida, a menos que la enfermedad metastásica sea extensa (173).</p>	<p>preciso de un CPCNP.</p> <p>El PET/CT es la imagen más sensible y por ello está recomendado por la NCCN.</p> <p>El uso de PET/CT para el estadiaje de la enfermedad temprana, evita la resección quirúrgica innecesaria.</p> <p>Los nodos positivos por PET/CT generalmente requieren confirmación patológica.</p>
--	--	--	---

Fuente: Clinical practice guidelines for the prevention and diagnosis of lung cancer; Cancer Council Australia, actualmente en desarrollo. Disponible en: <https://www.cancer.org.au/health-professionals/clinical-guidelines/lung-cancer.html>.

### - Resonancia magnética

La resonancia magnética ha sido utilizada en casos de cáncer de pulmón ubicados a nivel sulcus superior (tumor de pancoast), o para determinar el compromiso mediastinal y la invasión de la pared torácica; sin embargo, a continuación se describen las utilidades de la resonancia magnética para el diagnóstico y manejo de cáncer de pulmón:

1. Detección de nódulos pulmonares sólidos
2. Caracterización de los nódulos pulmonares sólidos
3. Estadiaje TNM
4. Predicción de la función pulmonar postoperatoria

Comparado al PET/CT, el uso actual de la resonancia para el estadiaje en CPCNP ha sido relegado. Como consecuencia, aparte del tamizaje de la metástasis cerebral en pacientes de alto riesgo, la RMN no juega un rol importante.

La resonancia magnética nuclear de difusión ponderada es una técnica capaz de identificar tejidos hipercelulares como metástasis debido a su microestructura densa que restringe la difusión de las moléculas de agua. Esta técnica brinda una sensibilidad de 72% (IC 95%, 63%-80%) para el estadiaje ganglionar, no diferente en forma significativa que la otorgada por el PET/CT de 75% ( $p=0.09$ ), y presenta mayor especificidad alrededor del 95%, significativamente mayor a la del PET/CT de 89% (174).

#### - **FDG-PET/ RMN híbrido**

Esta técnica es aún nueva y está siendo evaluada en estudios prospectivos para determinar su valor como método para el estadiaje en cáncer de pulmón de células no pequeñas (174). Existen estudios que evalúan el potencial beneficio de FDG-PET/ RMN en la detección de la infiltración de la pared torácica; sin embargo, esto no ha sido confirmado en pacientes con CPCNP; ya que, solo ha demostrado un ligero beneficio (no significativo) en la determinación del compromiso ganglionar mediastinal y del estadiaje, comparado con solo PET/CT (175,176).

#### - **Gammagrafía ósea**

La gammagrafía ósea es ampliamente usada para evaluar enfermedad a nivel óseo; debido a que es una técnica costo efectiva y disponible. Las indicaciones para realizar una gammagrafía ósea, incluyen: estadiaje en pacientes asintomáticos, evaluación de dolor persistente en presencia de imágenes radiográficas equivocadas o negativas, determinación de la extensión de enfermedad ósea en pacientes con imágenes radiográficas positivas, diferenciación de imágenes metastásicas de las traumáticas, evaluación de la respuesta a tratamiento (177).

### **7.3.4 Anatomía patológica**

Los pacientes con cáncer de pulmón con cáncer de pulmón de células no pequeñas precisan una subclasificación de los diferentes subtipos para la administración de un tratamiento óptimo. El estudio morfológico de biopsias pequeñas o muestras de citología, no son suficientes para distinguir un carcinoma de células escamosas de un adenocarcinoma o de otros subtipos de CPCNP, para estos casos el estudio de inmunohistoquímica puede ser utilizado para distinguir el subtipo de tumor (178).

Una revisión de la literatura mostró que varios marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) pueden ser utilizados para distinguir un CPCNP tipo carcinoma de células escamosas (CK5/6, p40, p63) de un adenocarcinoma (TTF1, Napsin A); aunque el número de marcadores utilizados y las combinaciones específicas de marcadores de IHQ fueron variables y muchos estudios tuvieron sesgos (179). La guía de práctica clínica del Cancer Council Australia, propone que un panel pequeño de IHQ debe ser utilizado para determinar el subtipo de CPCNP no diferenciado morfológicamente, y solo dos marcadores son usualmente suficientes (un marcador para adenocarcinoma, como TTF1 y uno de carcinoma escamoso como p40) (180).

### 7.3.5 Estudios genéticos y moleculares

#### - Biomarcadores en cáncer de pulmón

Los biomarcadores sirven para predecir la eficacia de la terapia blanco en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, estos biomarcadores consisten en alteraciones somáticas conocidas como mutaciones “*drivers*”. Estas mutaciones ocurren en células cancerígenas, en genes que codifican proteínas críticas para el crecimiento y supervivencia celular (181). Además, existen otras alteraciones recurrentes que son menos importantes para mantener el fenotipo oncogénico, y son consideradas mutaciones pasajeras. Las mutaciones Driver generalmente no son germinales del huésped y usualmente son excluyentes (182).

Las mutaciones tempranas reconocidas en cáncer de pulmón de células no pequeñas son las mutaciones del KRAS y TP53. Una de las mutaciones más importantes es la mutación del dominio quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), ocurre en más del 90% en el exón 21 (L858R) y en el exón 19, lo cual conlleva a una activación constitutiva señal abajo pro-crecimiento y señalamiento oncogénico.

Estas mutaciones también pueden sensibilizar las células tumorales a los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR y predecir la respuesta a un espectro de inhibidores del dominio tirosina quinasa (TKI) del EGFR. Las mutaciones del EGFR son identificadas casi exclusivamente en el adenocarcinoma pulmonar y ocurre comúnmente en pacientes no fumadores o poco fumadores, en mujeres y en asiáticos. En general, el test para la detección de mutaciones del EGFR no está recomendado en pacientes con diagnóstico inequívoco de cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo escamoso, excepto en aquellos que nunca han fumado o fumadores ligeros (<15 paquetes/año), muestras de biopsia pequeñas o en tejidos con histología mixta (183). La metodología usada debe proveer la sensibilidad requerida para detectar mutaciones en los exones del 18-21, incluyendo aquellos asociados a resistencia específica a drogas (test validado) (133).

Los rearrreglos que involucra el ALK y ROS1 fueron primariamente descritos en el adenocarcinoma pulmonar. Ambas alteraciones son raras, se encuentran en menos del 5% en cáncer de pulmón pero es más frecuente entre los no fumadores y se encuentra casi exclusivamente en los adenocarcinomas (184,185). La técnica de Hibridación fluorescente in situ (Fluorescence in situ Hybridisation, FISH), permanece como abordaje estándar para la detección de rearrreglos del ALK, la técnica del PCR también puede ser de utilidad; sin embargo, requiere una cobertura adecuada para detección de los posibles sitios de fusión reconocidos hasta el momento y está supeditado a la calidad del ácido ribonucleico del tumor, por lo que al momento no está validado como método para la detección de rearrreglos del ALK (133).

La técnica de Next generation Sequencing (NGS) es también utilizado por muchos centros; ya que, facilita el estudio de múltiples alteraciones genéticas, así como (menos frecuentemente), genes de fusión que involucra ALK, RET y ROS. El panel de NGS también provee datos sobre las mutaciones del HER2, BRAF y MET (186–188).

Estas alteraciones hacen que el tumor sea altamente sensible pero no específico para inhibidores target. Por ello, todos los pacientes con cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma deben tener evaluación para la detección de mutaciones del EGFR y rearrreglos del ALK y ROS1, independiente del antecedente de tabaco.

Por otro lado, mediante inmunohistoquímica puede evaluarse la expresión de PD-L1, para determinar su grado de expresión y poder brindar terapia target con algún anti-PD1 o anti-PD-L1 (133).

#### - **Biopsia líquida**

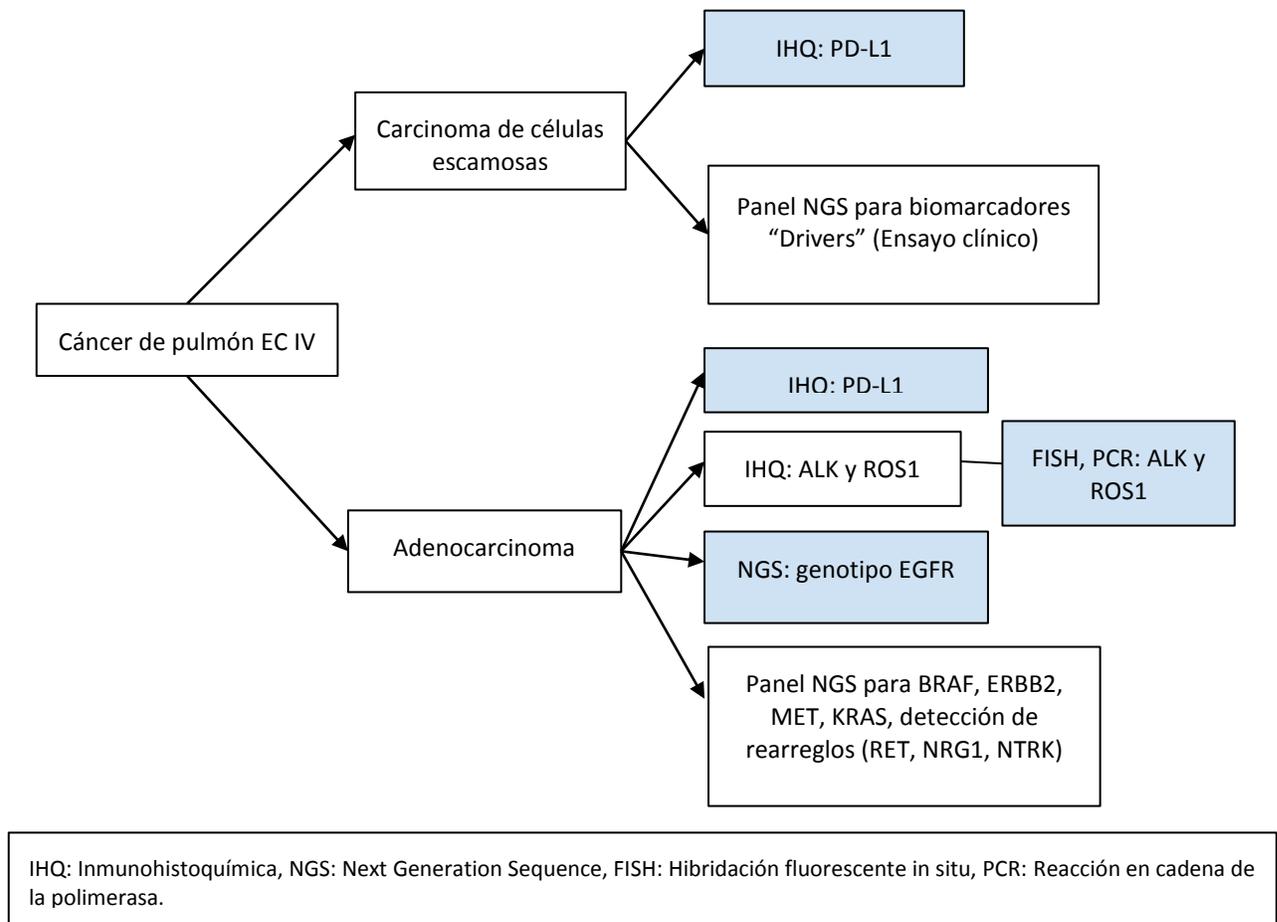
La biopsia líquida se utiliza para la detección de los componentes del tumor en fluidos corporales (189). Estos componentes pueden ser células tumorales viables (células tumorales circulantes) o ADN tumoral (ADN tumoral circulante [ctADN]). Los fluidos que pueden contener estos componentes pueden ser la sangre (plasma), orina, saliva, líquido cefalorraquídeo y especímenes citológicos líquidos. El líquido más estudiado en cáncer de pulmón en la sangre (plasma). El uso del plasma para la evaluación de algún componente tumoral puede evitar que paciente sea sometido a biopsias invasivas, disminuir el tiempo para la obtención de un resultado patológico y tener menos sesgo debido a la heterogeneidad del tumor (190).

La cantidad de células tumorales liberadas dentro de la circulación y la cantidad detectable de ADN circulante del tumor es proporcional a la carga de enfermedad. Los estudios utilizando el “*droplet digital*” PCR (ddPCR) han mostrado que las mutaciones driver pueden ser detectadas en cerca del 60% en pacientes con cáncer pulmón con una sola metástasis y 100% en aquellos con 4 o más metástasis (191).

En pacientes con enfermedad en estadios tempranos frecuentemente no presentan niveles detectables de ctADN mediante el uso de las tecnologías disponibles. En general, la liberación de ctADN en cáncer de pulmón es detectable a los niveles de 0.1% a 5% del total del ADN de las células tumorales libres (cfADN) (191).

El análisis de ctADN en cáncer de pulmón se ha enfocado en las mutaciones del EGFR, incluyendo la detección de las mutaciones activantes hotpost y mutaciones de resistencia a los TKI como el T790M. Los métodos de rutina incluyen PCR, dd PCR y NGS. La FDA aprobó el test v.2 Cobas para la mutación del EGFR (Roche diagnostics, Indianapolis, IN, USA) usando plasma como sustrato como un diagnóstico acompañante para el tratamiento de primera línea con Erlotinib y con Osimertinib en el escenario de recaída (191).

**Gráfico N°3: Evaluaciones moleculares en cáncer de pulmón según histología y método.**



## 7.4 Estadificación del cáncer de Pulmón según la 8<sup>o</sup>

edición - AJCC

La descripción de la extensión anatómica de los tumores consiste en 3 componentes: T para la extensión del tumor primario, N para determinar el compromiso ganglionar y M para valorar la metástasis a distancia. Cada componente del TNM es dividido en muchas categorías y combinaciones específicas del TNM son agrupados en estadios.

La International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), es la organización multidisciplinaria más grande en cáncer de pulmón. Para la octava edición del comité de factores pronósticos y estadiaje, se evaluó una base de datos de 940708 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de 35 instituciones pertenecientes a 16 países y más de 85% fueron sometidos a cirugía asociado o no a otros tratamientos. La clasificación por estadios fue realizada en base a la presencia o diferencia en el pronóstico entre y dentro de las categorías y grupos de estadios que presentaron consistencia entre comparaciones múltiples. Su validación externa fue realizado usando la base nacional de cáncer de los Estados Unidos (192).

**Tabla N°16: Definiciones para T, N y M, según 8<sup>a</sup> edición AJCC**

<b>T (Tumor primario)</b>	
<b>TX</b>	El tumor primario no evaluable o presencia de células malignas en el esputo o en lavado bronquial, no visualizado por imagen o fibrobroncoscopia.
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	Carcinoma in situ. Carcinoma escamoso In situ (SCIS). Adenocarcinoma in situ (AIS): carcinoma con patrón lepidico puro; ≤3 cm en su mayor dimensión.
<b>T1</b>	Tumor ≤3 cm
<b>T1a (mi)</b>	Adenocarcinoma mínimamente invasivo: adenocarcinoma (≤3 cm en su mayor dimensión) con patrón predominantemente lepidico y ≤5 mm de invasión en su mayor dimensión.
<b>T1a</b>	Tumor ≤ 1 cm en su mayor dimensión. Extensión superficial del tumor de cualquier

	tamaño y el componente invasivo está limitado a la pared bronquial y puede extenderse proximal al bronquio principal.
<b>T1b</b>	Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su mayor dimensión.
<b>T1c</b>	Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión.
<b>T2</b>	Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm o que presente cualquiera de las siguientes características: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Compromiso del bronquio principal.</li> <li>2. Invasión de la pleura visceral</li> <li>3. Asociado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, que involucra parte o todo el pulmón.</li> </ol>
<b>T2a</b>	Tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm en su mayor dimensión.
<b>T2b</b>	Tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión.
<b>T3</b>	Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm o que invada la pared torácica, pericardio, nervio frénico o nódulo tumoral separado en el mismo lóbulo
<b>T4</b>	Tumor > 7 cm o tumor que invade: mediastino, diafragma, corazón, grandes vasos, nervio recurrente laríngeo, carina, traquea, esofago, espina; o nódulo tumoral ipsilateral en diferente lóbulo.
<b>N (compromiso ganglionar regional)</b>	
<b>NX</b>	compromiso ganglionar no evaluable
<b>N0</b>	No metástasis nodal regional
<b>N1</b>	Metástasis pulmonar ipsilateral o hilar
<b>N2</b>	Metástasis ipsilateral mediastinal/subcarinal
<b>N3</b>	Metástasis mediastinal contralateral/hiliar o ganglios supraclaviculares
<b>M (metástasis a distancia)</b>	

<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Efusión pleural o pericárdica maligna o nódulos pleurales o pericárdicos o nódulos tumorales separados en el lóbulo contralateral.
<b>M1b</b>	Metástasis extratorácica simple.
<b>M1c</b>	Metástasis extratorácica múltiple.
Las efusiones pleurales con citología negativa, no hemáticas, tipo trasudado son excluidas.	

**Tabla N°17: Estadaje del cáncer de pulmón, según grupos de estadios (8º edición, AJCC)**

<b>T/M</b>	<b>categoría</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
<b>T1</b>	Ta	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
<b>T2</b>	T2a	IB	IIB	IIIB	IIIB
	T2a	IB	IIB	IIIB	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIB	IIIB
<b>T3</b>	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
<b>T4</b>	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
<b>M1</b>	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA

	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB
Fuente: AJCC Manual de estadiaje de cáncer, 8 <sup>o</sup> edición (192).					

## 7.5 Clasificación del cáncer de Pulmón

### 7.5.1 Clasificación histológica del cáncer de Pulmón

La última clasificación de la organización mundial de salud (OMS) de los tumores del pulmón, pleura, timo y de corazón fueron publicados en el año 2015. Debido a los importantes avances en la genética y terapia del cáncer de pulmón en la últimos 10 años, la última versión de la clasificación histológica de cáncer de pulmón del 2015 difiere de la penúltima del años 2004 en la inclusión de algunas modificaciones como: el uso de la inmunohistoquímica para diferenciación de tipos histológicos, énfasis en el análisis genético (en particular con la integración de los estudios moleculares que ayudan a personalizar las estrategias de tratamiento), una nueva clasificación para las biopsias pequeñas y citologías propuesta por la Asociación Internacional de Estudio de Cáncer de Pulmón, la Asociación Americana de cirugía Torácica y la Sociedad europea de neumología, restricción de diagnóstico de carcinoma de células grandes solo a tumores resecaados con falta de diferenciación clara morfológica o por inmunohistoquímica para algún tipo de carcinoma de células grandes; así también, se han añadido otras características para la clasificación histológica de tumores no epiteliales (179).

**Tabla N° 18: Clasificación histológica del cáncer de pulmón, OMS 2015.**

<b>Tipos histológicos y subtipos</b>
<b>Tumores epiteliales</b>
Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>● Adenocarcinoma lepidico.</li> <li>● Adenocarcinoma acinar</li> <li>● Adenocarcinoma papilar</li> <li>● Adenocarcinoma micropapilar</li> <li>● Adenocarcinoma sólido</li> <li>● Adenocarcinoma mucinoso invasivo</li> </ul>

- mucinoso invasivo mixto
- adenocarcinoma no mucinoso
- Adenocarcinoma coloide
- Adenocarcinoma fetal
- Adenocarcinoma entérico
- Adenocarcinoma mínimamente invasivo
  - Mucinoso
  - No mucinoso
- Lesiones preinvasivas
  - Hiperplasia adenomatosa atípica
  - Adenocarcinoma In situ
  - Mucinoso
  - No mucinoso

#### Carcinoma de células escamosas

- Carcinoma de células escamosas queratinizante
- Carcinoma de células escamosas no queratinizante
- Carcinoma de células escamosas basaloide
- Lesiones preinvasivas
- Carcinoma escamoso In situ.

#### Tumores neuroendocrinos

- Carcinoma de células pequeñas
  - Carcinoma de células pequeñas combinado
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
  - Carcinoma neuroendocrino de células grandes combinado
- Tumores carcinoides
  - Tumor carcinoide típico
  - Tumor carcinoide atípico.
- lesión preinvasiva
  - Hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares difuso idiopático

#### Carcinoma de células grandes

#### Carcinoma adenoescamoso

#### Carcinoma sarcomatoide

- Carcinoma pleomórfico
- Carcinoma de células espinosas

#### Carcinoma de células gigantes

#### Carcinosarcoma

#### Blastoma pulmonar

Otros carcinomas no clasificados

- Carcinoma linfoepitelioma like
- Carcinoma NUT
- Carcinoma pleomórfico

Papilomas

- Papiloma de células escamosas
- Papiloma glandular

Adenomas

- Neumocitoma esclerosante
- Adenoma alveolar
- Adenoma papilar
- Adenoma mucinoso

Adenoma de glándulas mucosas

Tumores mesenquimales

Hamartoma pulmonar

Condroma

Tumores Pecomatosos

- Linfangiomatosis
- Pecoma benigno
- Tumor de células claras

Pecoma maligno

Tumor miofibroblástico peribronquial congénito

Linfangiomatosis pulmonar difusa

Tumor miofibroblástico inflamatorio

Hemangioendotelioma epitelioides

Blastoma pleuropulmonar

sarcoma sinovial

Sarcoma primario de la íntima arterial

Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1-CREB1

Tumor mioepitelial
Tumores linfohistiocíticos
Linfoma de la zona marginal asociados mucosas Linfoma de células grandes B difuso Granulomatosis linfomatoide Linfoma B de células grandes intravascular Histiocitosis de células langerhans pulmonar Enfermedad de Erdheim-Chester
Tumores de origen ectópico
Tumor de células germinales <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teratoma maduro</li> <li>• Teratoma inmaduro</li> </ul> Timoma intrapulmonar Melanoma Meningioma, NOS
<b>Tumores metastásicos</b>
<b>Fuente: Clasificación OMS, 2015.</b>

## 7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.6.1 Manejo multidisciplinario del cáncer de Pulmón

#### A. Principios quirúrgicos

Todo paciente con CP candidato a terapia local con intención curativa debe tener evaluación por el servicio de cirugía de tórax, el cual debe de estar constituido por cirujanos torácicos con pericia en las técnicas quirúrgicas y que tomen decisiones dentro de un enfoque multidisciplinario.

El procedimiento quirúrgico depende de la extensión de la enfermedad a nivel ganglionar regional y a distancia así como de la reserva cardiopulmonar del paciente. En pacientes con micronódulos < 5 mm, la vigilancia e imágenes de forma sistemática es una opción. En cambio, en el CP EC I - II, es decir, sin compromiso ganglionar a nivel hilar ni mediastinal, la cirugía pulmonar es la mejor opción con una sobrevida luego de cirugía en el EC I que varía inversamente según el tamaño de la lesión de 83.5% a 100%)(193).

#### - Lobectomía

La resección quirúrgica de un solo lóbulo es el manejo estándar para el CP EC I y II, ampliamente aceptado por preservar la función pulmonar(194). Ya sea por cirugía abierta o VATS no hay diferencia estadística en la tasa de recurrencia locoregional según un estudio retrospectivo(195). Sin embargo, los tumores proximales pueden no ser fácilmente resecados, requiriendo procedimientos más extensos como la resección en manga, el cual ha demostrado tener resultados oncológicos equivalentes, preservar mejor la función pulmonar y evita las complicaciones per se de la neumonectomía(194,196).

#### - Resección limitada o sub lobar

Consiste en la resección de uno o más segmentos anatómicos o más comúnmente, de la resección no anatómica en cuña. Es una opción para pacientes que no puedan tolerar una lobectomía completa debido a un severo compromiso de la función pulmonar, edad avanzada u otras comorbilidades. Este procedimiento quirúrgico probablemente está limitado a tumores primarios  $\leq 3$  cm(197).

Los datos con respecto a la eficacia relativa de la resección limitada en comparación con la lobectomía son limitados, con estudios que generalmente demuestran una asociación entre la resección limitada y peores tasas de supervivencia en comparación con la lobectomía(198,199). Sin embargo, puede haber pacientes para quienes la resección limitada produce resultados similares a la lobectomía, por ejemplo, pacientes con tumores periféricos pequeños o pacientes de edad avanzada, particularmente aquellos con histología de adenocarcinoma(200).

#### - Compromiso de la pared torácica

En pacientes con EC IIB (T3N0M0) caracterizados por extensión directa a pleura parietal y pared torácica, una opción de manejo es la resección en bloque. En una serie de 212 pacientes con CP T3, la resección obtuvo una tasa de sobrevida global del 40%. Si tras cirugía se detectó además compromiso ganglionar la tasa de sobrevida a 5 años disminuyó a 12%(201).

Los tumores del sulcus superior se diferencian por su comportamiento clínico y radiológico. Se localiza en el ápex pulmonar e infiltra localmente estructuras adyacentes como la pared torácica incluyendo costillas, nervios intercostales, el plexo braquial en su porción inferior, el ganglio estrellado y nervios simpáticos condicionando el síndrome de Horner y de Pancoast por compromiso del nervio eferente a nivel de C8 - D1(197). Existen tres tipos de abordajes quirúrgicos.

- Abordaje clásico de Shaw y Paulson(202,203): en tumor de sulcus con invasión hacia pared posterior. Consiste en una incisión posterolateral que permite remoción en block del tumor más las costillas, raíces nerviosas, ganglio estrellado y nervio simpático.
- Técnica transclavicular de Darteville(204): en lesiones anteriores. Se debe ubicar al paciente en decúbito supino y realizar una incisión en la región cervicotorácica infraclavicular para poder trabajar de forma adecuada con las estructuras vasculares y con una adecuada exposición quirúrgica.
- Toracotomía y hemiesternotomía (*Hemiclamshell*)(205): obteniendo una adecuada exposición panorámica del lecho operatorio y remover los tejidos comprometidos.

En tumores periféricos que invaden rápidamente la pleura e infiltran la pared torácica, con destrucción lítica costal, músculos intercostales y partes blandas adyacentes sin derrame pleural, pueden ser considerados potencialmente resecables siempre que se demuestra ausencia de compromiso ganglionar mediastinal con el PET scan. La cual implica resección del lóbulo afectado con pared torácica en bloc (costillas y partes blandas) con márgenes de sección libres, disección ganglionar mediastinal y cirugía R0(197).

#### - **Disección ganglionar mediastinal**

La disección ganglionar mediastinal permite re-estadiar patológicamente al paciente con fines pronósticos y de manejo. En una serie de casos de 2994 pacientes, la concordancia entre el estadiaje clínico y patológico fue solo del 47% a nivel del tumor primario y del 47% a nivel ganglionar regional(206).

La extensión óptima de resección ganglionar linfática es incierta. Un metaanálisis concluyó que la disección ganglionar mediastinal sistemática, es decir niveles 4, 7 y 10 para las lesiones del pulmón derecho y niveles 5 ó 6 y 7 en las lesiones del pulmón izquierdo, se asoció a una mejora en sobrevida de pequeña a moderada comparado con solo disección ganglionar(207). Tal es así, que la Sociedad Europea de Cirugía Torácica recomienda la disección ganglionar sistemática en todos los casos para asegurar una resección completa.

#### - **Evaluación preoperatoria del paciente candidato a resección quirúrgica.**

El objetivo de la evaluación preoperatoria es ejecutar medidas para poner en óptimas condiciones a los pacientes de alto riesgo para cirugía (208). Esto implica reducir el riesgo de complicaciones e instituir medidas correctivas y preventivas para minimizar la morbilidad y mortalidad de los pacientes que van a ser tributarios a cirugía de resección pulmonar.

La evidencia actual refiere que el Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo (FEV<sub>1</sub>) ha perdido en forma progresiva su papel de definir, de forma independiente de otros parámetros, el estado funcional y por lo tanto el riesgo de una resección. Entonces, se recomienda utilizar de forma sistematizada la Prueba de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO) para cada paciente que es candidato a resección pulmonar independientemente del valor del FEV<sub>1</sub> registrado (209). De manera objetiva la guía señala que se pueden utilizar algunas fórmulas siguiendo el método anatómico.

Para una Lobectomía se aplican las siguientes fórmulas (210):

- **Prueba de espirometría:**

$$FEV_1 \text{ PPO} = FEV_1 \text{ preoperatorio} \times (1 - y/z)$$

Donde:

y: Número de segmentos pulmonares funcionales o no obstruidos a resecar.

z: Número total de segmentos funcionales. Siendo el número total de segmentos para ambos pulmones 19.

- **Prueba de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO)**

$$DLCO \text{ PPO} = DLCO \text{ preoperatorio} \times (1 - y/z)$$

Donde:

y: Número de segmentos pulmonares funcionales o no obstruidos a resecar

z: Número total de segmentos funcionales.

Para **Neumonectomía**, se sugiere que se utilice el método de perfusión con la siguiente fórmula(210):

- **Prueba de Espirometría:**

$$FEV_1 \text{ PPO} = FEV_1 \text{ Preoperatorio} \times (1 - \text{fracción de perfusión total para el pulmón resecado})$$

Donde:

FEV<sub>1</sub> PPO: Predicho postoperatorio del FEV<sub>1</sub>

FEV<sub>1</sub> preoperatorio: Debe ser tomado del mejor valor de la prueba post broncodilatación.

- **Prueba de Monóxido de Carbono (DLCO):**

$$DLCO \text{ PPO} = DLCO \text{ preoperatorio} \times (1 - \text{fracción de perfusión total para el pulmón resecado})$$

Donde:

DLCO PPO: Predicho postoperatorio del DLCO

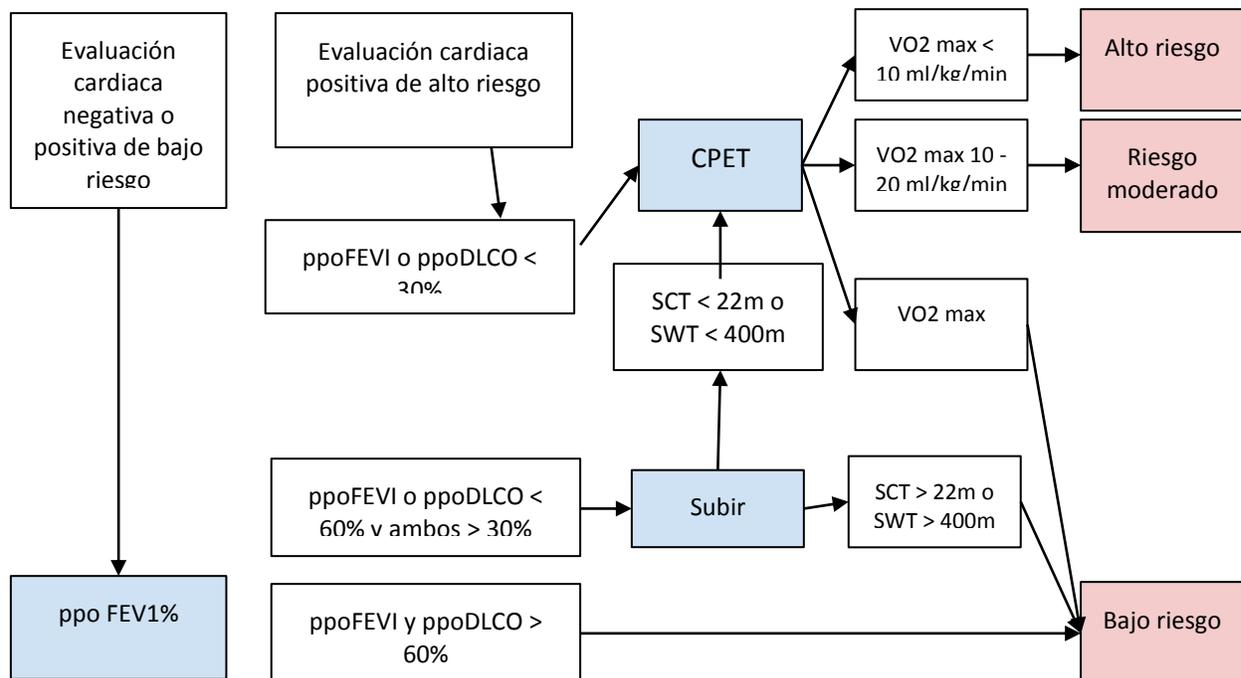
Se recomienda una evaluación cardiovascular preoperatoria, debido al riesgo de complicaciones cardiacas postoperatorias como isquemia miocárdica, edema pulmonar, fibrilación ventricular o paro cardíaco, etcétera. A través de la valoración con Thoracic Revised Cardiac Risk Index (ThRCRI).

Si ThRCRI > 1.5 o cualquier afección cardíaca que requiera medicación, condición cardíaca sospechada recientemente o tolerancia limitada al ejercicio, deben tener una evaluación cardiovascular(139,210).

Con los resultado que se han obtenido de las pruebas de espirometría ( $FEV_1$ ) y de difusión de monóxido de carbono (DLCO) se realiza la toma de decisiones:

- a. Los pacientes con  $FEV_1$  y DLCO PPO mayor del 60% son considerados de bajo riesgo operatorio(210), con una mortalidad estimada menor de 1% y no precisan de evaluación pulmonar complementaria(211).
- b. Los pacientes con  $FEV_1$  o DLCO PPO menor del 60% y ambos mayores del 30% deben ser sometidos a test de ejercicio:
  - Test de subir escaleras (SCT) o Prueba de test de caminata de carga progresiva (SWT). Si el resultado del test de subir escaleras es mayor de 22 m o el test de caminata de carga progresiva es mayor de 400 metros, entonces tienen riesgo bajo. En cambio, si el resultado del test de subir escaleras es menor de 22 m o el test de caminata de carga progresiva es menor de 400 metros, entonces se debe realizar el test de ejercicio cardiopulmonar (CPET)(210).
- c. Los pacientes con una evaluación cardíaca de alto riesgo considerada estable para cirugía y aquellos con valores del  $FEV_1$  y/o DLCO PPO menor del 30%, se debe realizar el test de ejercicio cardiopulmonar, con la medición del consumo de oxígeno ( $Vo_2$  máx) para una estratificación más precisa del riesgo (210):
  - Si el resultado del consumo de oxígeno máximo ( $Vo_2$ máx) es mayor de 20 mL/kg/min o mayor de 75% de lo previsto, permitir un abordaje quirúrgico con riesgo bajo (139,210).
  - Si el resultado del consumo de oxígeno máximo ( $Vo_2$ máx) está entre 10 y 20 mL/kg/min y se encuentra entre el 35 - 75% del previsto, tienen un riesgo moderado (139,210)
  - Si el resultado del consumo de oxígeno máximo ( $Vo_2$ máx) es menor de 10 mL/kg/min o menor de 35% del previsto tienen un riesgo alto (139,210)

**Gráfico N°4: Algoritmo de evaluación preoperatoria del paciente candidato a resección quirúrgica.**



Adaptado de Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. Brunelli, Alessandro et al. CHEST, Volume 143, Issue 5, e166S - e190S.

## B. Principios de radioterapia

La radioterapia (RT) es una herramienta terapéutica en diferentes escenarios de la enfermedad en cáncer de pulmón de células no pequeñas, puede ser indicada como parte del tratamiento neoadyuvante, adyuvante luego de la cirugía con intención curativa, como tratamiento primario en caso de enfermedad no resecable o médicamente inoperable (alto riesgo quirúrgico) o como modalidad de tratamiento con intención paliativa para pacientes incurables.

- **Radioterapia fraccionada convencional.**

Se recomienda dosis de 45-50 Gy cuando la radioterapia es indicada como tratamiento prequirúrgico, la dosis mayores a 50 Gy han sido asociados con resultados favorables y seguras; sin embargo, debe ser considerado en centros con un equipo experimentado. La dosis de RT adyuvante se plantea según los márgenes quirúrgicos (212).

La RT definitiva se administra a dosis de 60-70 Gy, aunque se pueden administrar hasta dosis de 74 Gy asociados a quimioterapia concurrente.

Para la administración de radioterapia convencional se prefiere usar energías de megavoltaje superior a 6 MeV, esto depende de:

- Tamaño
- Localización
- Drenaje linfático
- Histología

La simulación debe realizarse en posición supina, con miembros superiores encima de la cabeza cuando se trate con campos laterales. Debe considerarse 2 cm de margen del volumen tumoral macroscópico, según imagen tomografía prequirúrgico o prequimioterapia y a 1 cm del margen del volumen blanco clínico.

Respecto a los campos de tratamiento, cuando la tumoración a irradiar se encuentre a nivel de lóbulo superior, se debe incluir la región supraclavicular ipsilateral con margen inferior 5-6 cm debajo de la carina. Para los tumores ubicados a nivel del lóbulo medio o inferior, no es necesario tratar el área supraclavicular, cuando no se encuentre linfadenopatías, pero si, a la evidencia de compromiso mediastinal extenso; además, el hilio ipsilateral debe incluirse siempre, pero no el contralateral.

#### - Radioterapia conformacional 3D

Actualmente, esta técnica de radioterapia es la preferida debido a que ofrece mejor delineación 3D, elección de ángulos, pesos y fusión de imágenes con PET-SCAN. La simulación de realizarse en posición supina con miembros superiores arriba y utilizar inmovilizadores. Además, la tomografía de tórax debe realizarse desde la vértebra cervical C4 hasta la lumbar L1, con cortes de 3-5 mm.

**En la tabla Nº 19: Recomendaciones generales para la planificación del tratamiento con radioterapia.**

<b>Volumen tumoral macroscópico</b>
-------------------------------------

<p>Pasos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificación del tumor</li> <li>- configuración de la unidades Hounsfield (UH): delineación en ventana para mediastino (ancho 400 UH-nivel +20UH).</li> <li>- Cambiar a ventana pulmonar (ancho 850 UH-nivel -750UH), medición del máximo volumen tumoral.</li> <li>- No inclusión de espículas</li> <li>- No inclusión de cavitaciones: delimitar como si el tumor no presenta cavitaciones</li> <li>- Atelectasias: ventana para el hígado (ancho 150 UH-nivel 50 UH)</li> </ul>
<p><b>Volumen blanco clínico</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenocarcinoma: Volumen tumoral macroscópico + 8 mm</li> <li>- Escamocelulares: Volumen tumoral macroscópico + 6mm</li> <li>- Tendencia a irradiar solo campo comprometido.</li> </ul>
<p><b>Volumen de planificación de destino</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuentes de error</li> <li>- Movimientos respiratorios</li> <li>- 1-15 mm</li> </ul>
<p>Fuente: Cáncer de pulmón, Edgar Amorin Kajatt 2012 .</p>

### C. Principios de tratamiento sistémico

#### - Terapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) no fue masivamente aceptado, hasta hace dos décadas, que ha quedado claro que es beneficiosa para los pacientes con enfermedad N1 y N2 (EC II y III), lo que resulta en una mejora de la sobrevida absoluta del 4%-5% a los 5 años (213).

Desde entonces, la necesidad de un tratamiento complementario a la cirugía, 6 semanas posterior a ella, se intensificó, colocando a la quimioterapia basada en platino por 4 ciclos como el tratamiento de elección en pacientes con buen estado funcional, con una recuperación adecuada luego de la cirugía y con ausencia de comorbilidades que impidan la intención curativa (214), (215), (216), (217).

El valor de la quimioterapia adyuvante en EC IA y EC IB es controversial, siendo muy bajo en ECI A y encontrándose un pequeño beneficio en pacientes con tumores > 4 cm en EC IB (218).

#### - **Terapia neoadyuvante**

La quimioterapia neoadyuvante no se ha estudiado tan extensamente como la quimioterapia adyuvante y cuando se compararon los resultados de ambas modalidades no se reveló una diferencia significativa en la sobrevida global (219),(220).

Sin embargo, una revisión sistemática encontró un beneficio significativo en la mejora de la sobrevida global y en la sobrevida libre de recurrencia en los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante (220), de la misma manera se ha encontrado que ésta puede lograr un descenso del estadio clínico y por tanto, una resección menos extensa (221).

#### - **Terapia en el set metastásico**

El tratamiento en CPCNP en enfermedad avanzada incluye condiciones particulares asociadas a características biológicas de la enfermedad, lo cual inicialmente va encaminado a subdividirla en grupos histológicos y por la presencia o ausencia de mutaciones específicas llamadas mutaciones sensibilizantes (222). Así mismo, es necesario tener en cuenta el estado funcional del paciente, el cual permite predecir la evolución al enfrentarse al tratamiento oncológico y categorizarlos de manera objetiva teniendo en cuenta la capacidad de mantener la máxima autonomía en su vida cotidiana antes de empezar el tratamiento, además de conocer las comorbilidades y expectativas respecto a la intervención, la cual debe pretender mejorar los síntomas asociados a la enfermedad sopesando los riesgos de las intervenciones y su potencial efecto tóxico (223).

Los resultados de los diferentes estudios han demostrado una mejoría absoluta del 8-10% en la sobrevida a los 12 meses cuando los pacientes recibieron tratamiento sistémico. (224).

A pesar de conocer que el uso de dupletas o tripletas de agentes es mejor que el uso de monoterapia en pacientes con buen estado funcional, no se ha demostrado la superioridad de ninguna combinación de estos con sales de platino sobre otra (225). Los pacientes que recibieron monoterapia versus los que recibieron solo tratamiento de soporte, obtuvieron una mayor sobrevida a los 3 y 4 años con una evidente mejoría en la calidad de vida (226), (226,227), (228), (229).

El tratamiento estándar consiste en la administración de cuatro ciclos, y excepcionalmente seis ciclos de tratamiento (223,230). Continuar más allá de lo establecido puede aumentar la sobrevida libre de progresión, pero a expensas de un aumento en la toxicidad con un empeoramiento de la calidad de vida sin beneficio en la sobrevida global. (223), (231), (232), (232,233), (234).

El tratamiento de mantenimiento consiste en la terapia sistémica que puede ser dada a los pacientes con CPCNP con enfermedad avanzada después de 4 a 6 ciclos de tratamiento con quimioterapia sistémica, ésta estrategia ha demostrado mejoras en las tasas de sobrevida global y sobrevida libre de progresión (234,235).

Los pacientes son candidatos a terapia de mantenimiento, si el tumor ha respondido al tratamiento previo (respuesta parcial) o el tumor no ha progresado (respuesta estable). La terapia de mantenimiento puede realizarse con el uso de al menos un agente de la terapia de primera línea o con otro nuevo agente (236), (237).

## 7.6.2 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 EC I y II (238). 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% (238). 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 extracapsular 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 (239). 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 (239). 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 mediastinal. No se encontró diferencias entre los 2 grupos en las características clínicas y patológicas. En 21 pacientes se encontró enfermedad N2 con la disección ganglionar linfática mediastinal. A 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 mediastinal ( $p=0.92$ ). No se encontró diferencias en la tasa de recurrencia local, regional o a distancia entre los 2 grupos (240).

2. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I sin contraindicación quirúrgica, **se recomienda** toracoscopia 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 toracoscopia 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 (241). Un estudio retrospectivo, tuvo por objetivo determinar el pronóstico a largo plazo de la lobectomía mediante la videotoracoscopia ( $n = 48$ ) 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 resecaados. Durante el periodo de seguimiento, la cantidad de metástasis a distancia y recurrencia locorregional se presentó en 7 y 3 pacientes en el grupo de cirugía abierta, y en 2 y 3 en el grupo de videotoracoscopia, respectivamente. La tasa de supervivencia global a 5 años después la cirugía fue 85% y 90% en el grupo de cirugía abierta y videotoracoscopia, respectivamente ( $p = 0.74$ ) (242). 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,  $p < 0.01$ ) (243). Por último, un metaanálisis de 20 estudios randomizados y controlados que incluyó 3457 pacientes con CPCNP EC I sometidos a lobectomía por 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,  $p < 0.01$ ) (243). Por tanto, la cirugía por toracoscopia video asistida (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 estadiaje 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 ( $pN1$  ó  $pN2$  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 (244).

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 (245). 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 estadio 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 ó II deberían ser sometidos a re-resección y la radioterapia es el tratamiento preferido para pacientes con compromiso ganglionar N2 (246). 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 (247). 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 (248). 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 (249).

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 (250). Un estudio fase II evaluó 70 pacientes con CPCNP T1-2 (<7 cm, N0, M0) con comorbilidades que contraindiquen lobectomía y 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, el tiempo libre de toxicidad severa a 2 años en un tumor de localización periférica fue 83% y 54% en tumores centrales. Este fase II presentó unos resultados óptimos para el uso de RET en pacientes con CPCNP y comorbilidades importantes que contraindiquen cirugía con intención curativa (251). 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 (252). Un metaanálisis del 2017, que incluyó 12 estudios (algunos estudios retrospectivos) evaluaron 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 radioterapia estereotáxica (253). Aunque estos resultados fueron significativamente mejor en los pacientes que recibieron radioterapia estereotáxica, las guías de práctica clínica aún recomiendan fuertemente el uso de la resección anatómica con intención curativa en pacientes con estadios clínicos tempranos y la radioterapia estereotáxica 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 radioterapia estereotáxica vs. la cirugía (250).

## 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:** Muchos estudios han mostrado el beneficio en la sobrevida de la quimioterapia adyuvante basada en platinos en pacientes con CPCNP en estadios tempranos. 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) (254). 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,  $p=0.02$ ) (254). La guía australiana de tratamiento de cáncer de pulmón no recomienda el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con CPCNP estadio clínico I, basado en que los estudios sobre quimioterapia adyuvante, los pacientes con estadios clínicos IA fueron excluidos o el porcentaje incluido fue pequeño; mientras que solo recomienda el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con EC IB con factores de riesgo (255).

8. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB operados con márgenes negativos (R0) de alto riesgo, **se sugiere** quimioterapia basada en platinos 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 sobrevida 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 (256). Un estudio randomizado, aleatorizó 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. Los pacientes tuvieron 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 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 (257). 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 incluido 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. Los factores de alto riesgo incluyen: 4(182).

9. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC II operados con márgenes negativos (R0), **se recomienda** quimioterapia basada en platinos 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 más Cisplatino vs. observación. Cuarenta y cinco por ciento de los pacientes presentaron EC IB y 55% EC II, la sobrevida 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 sobrevida a 5 años fue 69% y 54%, respectivamente ( $p=0.03$ ); cuando se analizó el beneficio en la sobrevida global 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. 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 basado 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 sobrevida a 5 años 4.2% con quimioterapia 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 (258). 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 seguido de quimioterapia adyuvante y cirugía seguido de radioterapia vs. cirugía seguido de 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 seguido de radioterapia seguido de quimioterapia vs. cirugía seguido 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 administrada luego de la cirugía (255).

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 vió 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 (257). 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) (182). 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 (258). 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 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. Los pacientes con enfermedad microscópica residual postoperatoria fue 3.39% de todos los pacientes sometidos a resección pulmonar. Treinta (2.16%) presentaron enfermedad residual microscópica extra-mucoso 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 (246).

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 demostró disminuir la supervivencia (259), 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% (260).

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 (261). 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 (262).

## B. Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (EC IIB y III)

### i. Tratamiento neoadyuvante

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

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo fue realizado en 1800 pacientes y tuvo por objetivo comparar la supervivencia y 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 (263). 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, CI 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, CI 95%, 0.76-0.94,  $p = 0.002$  y HR: 0.69, CI 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, CI 95%, 0.44-1.07, p=0.20) (220).

15. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, **se recomienda** terapia neoadyuvante con quimioterapia basada en platinos y radioterapia concurrente como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Alta, ASCO) (Grado A, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte 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 sobrevida 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 randomizó 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 Vindesine(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) (264). Otro estudio randomizado que incluyó 1076 pacientes con CPCNP EC IIIA evaluó el efecto de la QT/RT vs. la QT neoadyuvante. La sobrevida 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 (265).

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 platinos 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. 95 pacientes fueron sometidos a cirugía, 88 (80%) sometidos a toracotomía, 2

(1.8%) murieron en el postoperatorio y 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 ( $p=0.02$ ) (266). Otro estudio fase II de 107 pacientes con CPCNP (48% de los pacientes tuvieron histología de células escamosas, 44% adenocarcinoma, 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. 72 (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. 39.5% 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 0.48,  $p=0.006$  y  $p=0.038$ , respectivamente) (267).

## 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) (268). Otra revisión sistemática y metanálisis de 6 estudios randomizados controlados que incluyeron 1791 pacientes, evaluaron la SG, la tasa de 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 IIIIA. 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,  $p=0.72$ ) (248). Sin embargo, este análisis tuvo una alta proporción de pacientes en EC I debido a la inclusión del ensayo ACOSOG Z0030 (240), 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 platinos. 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% (269).

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 platinos 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 (270). 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 (271). Un metaanálisis con 19 estudios randomizados de QT/RT concurrente vs. RT sola, incluyeron 2728 pacientes con CPCNP localmente avanzado. 16 estudios utilizaron regímenes basados en Cisplatino; la adición de quimioterapia a 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 (272).

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% (273–276). 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 (277). Un estudio fase 3 investigó si la eficacia del hipofraccionamiento torácico es comparable con la RT standard en el CPCNP localmente avanzado EC III o EC IV. Los criterios de inclusión fueron irsecabilidad, 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, se utilizaron 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 (278). 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 a 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 a 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 (279).

### 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 platinos. **(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,  $p < 0.003$ ) (280). 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) (254). 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 (256). 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 (281). 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 (258). 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) (282). 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 supervivencia 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 (283). 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 supervivencia de la quimiorradioterapia concurrente ( $n=47$ ) con una dosis alta de RT (5940 cGy) 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 supervivencia a 5 años, 10 años y la mediana fue 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 supervivencia de forma significativa (284). Un estudio fase 3 randomizado enroló a 232 pacientes con CPCNP EC IIIA (N2) de 23 centros especializados. Se asignaron dos grupos con randomización 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 supervivencia 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)(285). 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 (286).

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 (287).

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 (288).

### 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/Carboplatino o Cisplatino como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**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 (289).

27. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Atezolizumab/Carboplatino/ Paclitaxel/Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase 3 evaluó pacientes con CPCNP no escamoso metastásico que recibieron Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatino y Paclitaxel (ABCP) y otro grupo que recibieron Bevacizumab, Carboplatino y Paclitaxel (BCP) cada 3 semanas por 4 ó 6 ciclos, seguido de mantenimiento con Atezolizumab, Bevacizumab o ambos. En pacientes sin mutaciones sensibilizantes, 356 pacientes fueron asignados a recibir ABCP y 336 BCP. La sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo de ABCP que en el grupo BCP (8.3 meses vs. 6.8 meses, HR para progresión de enfermedad o muerte 0.62,  $p < 0.001$ ). En pacientes sin mutaciones sensibilizantes con alta expresión de células T efectoras, Atezolizumab, también mostró mejorar la SLP (HR 0.51,  $p < 0.001$ ). La SLP fue mayor en el grupo de Atezolizumab en toda la población con intención a tratar, entre los pacientes con expresión de PD L1 baja o negativa y en aquellos con metástasis hepática. La mediana de sobrevida global entre los pacientes sin mutaciones sensibilizantes fue mayor en el grupo ABCP que en el grupo BCP (19.2 m vs. 14.7 m, HR 0.78,  $p = 0.02$ ). El perfil de seguridad de ABCP fue consistente con lo reportado por cada medicamento. La adición de Atezolizumab a Bevacizumab más quimioterapia mejora significativamente la sobrevida libre de progresión de enfermedad y sobrevida global entre los pacientes con CPCNP no escamoso, independiente de la expresión de PD-L1 y el estado mutacional del EGFR o ALK (290).

28. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Bevacizumab/Pemetrexed/Carboplatino o Cisplatino 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 (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, **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 irresecable, 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 sobrevida 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 sobrevida 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 sobrevida con mayor riesgo de muertes relacionadas al tratamiento (293). 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.

30. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **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 holocraneal 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 sobrevida 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 (294). 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 sobrevida 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 ( $p=0.004$ ) (295).

31. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **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 (296). Por tanto, la eficacia para ambos regímenes fue similar con mínimos efectos adversos hematológicos y no hematológicos.

32. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas 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) (Fuerte a favor)**

**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).

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 (298).

34. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Carboplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 (299).

35. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Carboplatino/Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 (300). 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 (301).

36. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Carboplatino/Etopósido como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 mielosupresión 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 (302).

37. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 mielosupresión, 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 (303). 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 sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Cisplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 mielosupresión, 35.7% de los pacientes presentaron toxicidad hematológica grado 3/4 y el 28.6% presentaron toxicidad no hematológica, principalmente gastrointestinal (304). 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 (295).

39. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** Cisplatino/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte 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 supervivencia de 11.3 meses, significativamente mayor comparado con el grupo tratado con Cisplatino y Vinorelbina que mostró una supervivencia media de 10.1 meses ( $p=0.04$ ). Así también, se observó una mayor supervivencia 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 (300). 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 supervivencia global 10.1 meses. El régimen fue bien tolerado sin evidencia de toxicidad grado 4 (305). 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 ( $p=0.098$ ) (306). 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 (307).

40. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **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 (308).

41. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes con contraindicación a sales de platino, **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) (309). 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 dados 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 (310). 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 metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG  $\geq 2$ , **se recomienda** Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte 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 (311). 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 (312). 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 ( $p=0.04$ ) (313). 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 (314).

43. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y ECOG  $\geq 2$ , **se recomienda** Gemcitabina como una opción de manejo. **(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte 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 (315). 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 (316).

**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, **se recomienda** Osimertinib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** En abril del 2018, la FDA aprobó Osimertinib como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico en tumores con mutaciones del EGFR delección del exón 19 ó L858R del exón 21. El estudio fase III FLAURA, aleatorizó 556 pacientes con CPCNP con mutación del EGFR positiva (delección del exón 19 ó L858R) previamente no tratados a recibir Osimertinib a dosis de 80 mg una vez al día o un TKI estándar (Gefitinib 250 mg diario o Erlotinib a dosis de 150 mg diario). La mediana de SLP fue significativamente mayor con Osimertinib que con TKI estándar (18.9 meses vs. 10.2 meses, HR 0.46,  $p < 0.001$ ). La tasa de respuesta objetiva fue similar en los dos grupos: 80% con Osimertinib y 76% con el TKI estándar (OR 1.27,  $p = 0.24$ ). La mediana de duración de la respuesta fue 17.2 meses con Osimertinib vs. 8.5 meses con el TKI estándar. Los datos para la sobrevida estuvieron inmaduros en el momento del análisis interino. La tasa de sobrevida a los 18 meses fue 83% con Osimertinib y 71% en los que recibieron TKI estándar (HR 0.63,  $p = 0.007$ ). Los eventos adversos de grado 3 o mayores fueron menos frecuentes con Osimertinib que con un TKI estándar (317). El estudio que muestra los resultados post-progresión del FLAURA, el tratamiento más allá de la progresión fue permitido si el investigador consideraba beneficio clínico continuado. Al momento de comenzar el estudio el 49% de los pacientes en el grupo de Osimertinib y 77% en el grupo de TKI estándar habían discontinuado el tratamiento. Ochenta y dos (29%) y 129 (47%) recibió tratamiento subsiguiente: basado en TKI 10% y 35% (20% Osimertinib), quimioterapia basada en platino 16% y 10%. La mediana de tiempo de la discontinuación del tratamiento o muerte fue 20.8 para los que recibieron Osimertinib vs. 11.5 meses para los que recibieron Gefitinib o Erlotinib. La mediana de tiempo de discontinuación de cualquier TKI anti-EGFR o muerte fue 23 meses en Osimertinib y 16 meses para el otro grupo de pacientes. Todos los objetivos primarios relacionados al tiempo de eventos post progresión fueron a favor de Osimertinib (318).

45. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva, **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)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de fase III EURTAC incluyó 173 pacientes de población europea con CPCNP avanzado EGFR mutado (delección 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 (319). El estudio fase III randomizó 165 pacientes de población asiática con CPCNP avanzado con mutación EGFR (delección 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 (320).

46. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva, **se recomienda Afatinib** como una opción de manejo. **(Grado A, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (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 delecciones 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 delección 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 rearrreglo 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%) (323).

48. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo ALK positivo, **se recomienda** Crizotinib como una opción de manejo. **(Recomendación, CCO) (Grado B, NCEC) (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III PROFILE 1014 randomizó 343 pacientes con cáncer de pulmón no escamoso avanzado con rearrreglo 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 sobrevivir 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 (324).

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

**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 rearrreglo 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 (325). 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 sobrevivir 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 (326).

## 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 (327). 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 sobrevida 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 sobrevida 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 (328).

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 (329).

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 (330).

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 IIIB/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 ( $p=0.76$ ) (331).

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 (332).

56. 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 en tratamiento mantenimiento, **se sugiere** observación estrecha como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** La continuación del tratamiento con sales de platino más allá de

4 a 6 ciclos en aquellos con una respuesta o enfermedad estable puede mejorar la SLP; sin embargo, las toxicidades acumuladas pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida y es probable que la supervivencia no se vea afectada. Por el contrario, la terapia de mantenimiento con agente único puede mejorar la SLP con un menor impacto en la calidad de vida y también puede mejorar la SG. La observación estrecha luego de alcanzar una respuesta o en tratamiento de mantenimiento es una opción de manejo cuando tenemos al paciente bien informado. Un estudio fase III investigó si la continuación del mantenimiento con Gemcitabina o el cambio del mantenimiento a Erlotinib mejora las tasas de respuesta al ser comparados con la observación en 464 pacientes con CPCNP EC IIIB/IV quienes alcanzaron una respuesta o enfermedad estable luego de quimioterapia en base a 4 ciclos de Cisplatino/Gemcitabina. La SLP fue significativamente mayor para Gemcitabina (3.8 vs. 1.9 meses, HR 0.56, IC 95% 0.44 - 0.72,  $p < 0.001$ ) y Erlotinib (2.9 vs. 1.9 meses, HR 0.69, IC 95% 0.54 - 0.88,  $p = 0.003$ ) al ser comparada con observación. Sin embargo, estas estrategias no fueron estadísticamente significativas cuando compararon la SG con respecto a la observación (333). Por tanto, la observación estrecha en pacientes con CPCNP con respuesta o enfermedad estable en tratamiento de mantenimiento es una alternativa de manejo en pacientes informados.

**b. Tratamiento de mantenimiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutaciones sensibilizantes.**

57. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico con mutación sensibilizante EGFR positiva que no han progresado después de 4 ciclos de dupleta de quimioterapia basada en platinos, **se recomienda** mantenimiento con inhibidores tirosina quinasa del EGFR. **(Recomendación, CCO) (Grado 2B, CHEST) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un metaanálisis tuvo por objetivo evaluar la eficacia de los TKI anti-EGFR como terapia de mantenimiento en pacientes con CPCNP metastásico que recibieron TKI anti-EGFR como terapia de mantenimiento, los pacientes tenían que haber recibido al menos 3 ciclos de quimioterapia basada en platinos seguido de un TKI (Gefitinib o Erlotinib) o el mejor cuidado de soporte inmediatamente después de la quimioterapia. Cinco estudios incluyeron un total de 2263 pacientes. Se observó una mejora en la SG (HR 0.83,  $p = 0.0001$ , heterogeneidad  $q = 0.54$ ,  $p = 0.97$ ) y SLP (HR 0.61,  $p = 0.0001$ , heterogeneidad  $Q = 53.3$ ,  $p = 0.001$ ) a favor del brazo que recibió TKI anti EGFR. Explorando los estudios de heterogeneidad para la SLP, luego de la exclusión del estudio INFORM, los resultados fueron homogéneos con similar HR (HR 0.68,  $p = 0.001$ , con heterogeneidad no significativa,  $p = 0.58$ ). Todos los estudios enrolaron pacientes con estado de mutación EGFR no seleccionado. Solo 516 (22.8%) presentaron un estado mutacional de EGFR conocido, 79 mutados y 437 wild type. El HR para la SLP en pacientes con mutación positiva fue 0.13 ( $p = 0.0001$ ) y en pacientes sin la mutación fue 0.79 ( $p = 0.003$ ). Los pacientes que recibieron TKI presentaron mayores eventos adversos grado 3-4 (incremento de transaminasas y rash). Este metaanálisis concluye que la terapia de mantenimiento mejora la SG y la SLP en pacientes con CPCNP metastásico, observándose un mayor beneficio en pacientes con EGFR mutado

(334).

**iii. Tratamiento de 2ª línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico.**

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

58. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **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 (335)

59. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **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 (336). 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 (337). 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%) (338).

60. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y expresión de PD-L1 (TPS $\geq 1\%$ ), **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 sobrevida 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 sobrevida 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) (339).

61. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas adenocarcinoma metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** segunda línea con Pemetrexed como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Preferido)**

**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) (340). 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) (340,341).

62. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, **se recomienda** segunda línea con Docetaxel como una

opción de manejo. **(Grado A, SIGN) (Grado 1A, CHEST)**  
**(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte 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 Vinorelbine/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 Vinorelbine/Ifosfamida (p=0.025). En este estudio, se mostró que la exposición previa con Paclitaxel no influenció 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 Vinorelbine/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 (342). 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) (343).

63. 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 (344). 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 (345).

64. 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%) (346).

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

65. 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 (347).

66. 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 Erlotinib, Afatinib o Gefitinib 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 sobrevida libre de progresión con Erlotinib en primera línea fue 10.8 meses. La SLP luego de la primer

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 (348). 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 ( $p < 0.05$ ) (349).

67. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearreglo ALK positivo y progresión oligometastásica a inhibidor de ALK, **se recomienda** terapia local y continuar con Crizotinib o Alectinib. **(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 sobrevida 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 (350). 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 rearreglo 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 sobrevida 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 (351).

68. 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 (352). 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 (353).

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

69. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación sensibilizante EGFR positiva que progresan después de una segunda línea de tratamiento y presentan un estado funcional ECOG 0-2, **se recomienda** Erlotinib en aquellos sin exposición previa a Erlotinib. **(Recomendación, CCO) (Grado 1B, CHEST) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III DELTA, evaluó Erlotinib vs. Docetaxel como segunda o tercera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP no seleccionados según mutación de EGFR. Ciento cincuenta y 151 pacientes recibieron Erlotinib (150 mg diario) y Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas), respectivamente. 109 pacientes y 90 pacientes en el grupo de Erlotinib y Docetaxel tuvieron EGFR no mutado, respectivamente. La mediana de SLP para Erlotinib vs. Docetaxel fue 2 vs. 3.2 meses (HR 1.22, p=0.09) y SG fue 14.8 meses vs. 12.2 meses (HR 0.91, p=0.53), respectivamente. En el subgrupo con EGFR no mutado la SLP para Erlotinib vs. Docetaxel fue 1.3 meses vs. 2.9 meses (HR 1.45, p=0.01) y SG fue 9 meses vs. 10.1 (HR 0.98, p=0.91), respectivamente. Erlotinib falló en demostrar una mejor SLP o SG comparado con Docetaxel en una población no seleccionada según el estado de EGFR (354). Sin embargo, un estudio de costo - efectividad que comparó Erlotinib en tercera línea de tratamiento con una cohorte histórica de pacientes que habían sido elegibles para recibir Erlotinib, sugirió que Erlotinib puede ser un tratamiento costo - efectivo en tercera línea de tratamiento en CPCNP avanzado comparado con el mejor soporte médico (355).

70. 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).

71. 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.

El 30-50% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas presentan metástasis cerebral en algún momento de la enfermedad, lo cual afecta su calidad de vida (359). Las opciones de tratamiento limitadas al control local de la metástasis cerebral son:

1. Radiocirugía estereotáxica
2. Resección quirúrgica seguido de radiocirugía estereotáxica o radioterapia holocraneal (en pacientes seleccionados).

Los pacientes seleccionados incluyen pacientes con metástasis sintomática (359–366). El tratamiento limitado a la metástasis cerebral en pacientes con CPCNP difiere del manejo de los tumores del sistema nervioso central, ya que los pacientes con CPCNP y metástasis cerebral a menudo tienen mejor supervivencia (367); en ese sentido, el potencial daño neurocognitivo generado por la radioterapia holocraneal es importante, por lo que no es frecuente usarlo en pacientes con metástasis cerebral limitada (360).

72. 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)**

**Resumen de la evidencia:** La RT holocraneal 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 holocraneal 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 holocraneal 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 holocraneal 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 holocraneal más SRS (102 pacientes) vs. solo SRS (111 pacientes); la dosis de RT holocraneal fue 30 Gys en 12 fracciones, la dosis de SRS fue 18 a 22 Gys en el grupo de SRS más RT holocraneal 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 holocraneal 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 holocraneal 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%,  $p=0.04$ ) (91,357,360). Por tanto, en pacientes con metástasis cerebral limitada (1 a 3) es mejor el tratamiento con radiocirugía sola que añadir la RT holocraneal, 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.

73. 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 holocraneal 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 sobrevida 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 sobrevida 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 resecada 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 al 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 resecada resulta en una tasa de control de 79% a los 12 meses, este valor comparado con los resultados históricos de observación (54%) y radioterapia holocraneal (80-90%) son mejores (368).

74. En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con compromiso cerebral múltiple, **se recomienda** radioterapia holocraneal. **(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 holocraneal asociado a corticoides es el tratamiento estándar, sin embargo no hay estudios randomizados que demuestren que la RT holocraneal mejore la calidad de vida o las tasas de sobrevida. 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 holocraneal 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 extracraneal 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 holocraneal 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 holocraneal 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 holocraneal 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 holocraneal más SRS al compararla con RT holocraneal 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).

75. 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.

76. 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.

77. 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).

78. 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 1<sup>o</sup> resección y la re-resección fue 25.4 ± 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).

79. 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 .

80. 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 hubieron 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).

81. 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.

82. 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).

83. 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 supervivencia 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 supervivencia 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).

### 7.6.3 Esquemas de Tratamiento Sistémico

A continuación se describen los esquemas de tratamiento utilizados en los diferentes escenarios del CPCNP (Ver Tabla N°20).

**Tabla N°20: 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.	

	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 para no escamosos Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	
<b>No aptos para Cisplatino</b>	Carboplatino 6 AUC día 1 Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	<b>Fuerte a favor</b>
	Carboplatino 5 AUC día 1 Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> día 1 y 8 Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	
	Carboplatino 5 AUC día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 para no escamosos Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	
<b>Neoadyuvancia/ Adyuvancia en CPCNP (quimiorradioterapia concurrente)</b>		
<b>Quimiorradioterapia preoperatoria, adyuvante o definitiva</b>	Cisplatino 50 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8, 29 y 36 Etoposido 50 mg/m <sup>2</sup> días 1 al 5, 29 al 33	<b>Fuerte a favor</b>
	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 al 29 Vinblastina 5 mg/m <sup>2</sup> semanal x 5	
	Carboplatino 5 AUC día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 para no escamosos Repetir el ciclo cada 21 días por 4 ciclos.	
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 para no escamosos Repetir el ciclo cada 21 días por 3 ciclos.	
	Paclitaxel 45 - 50 mg/m <sup>2</sup> semanal Carboplatino 2 AUC concurrente con quimiorradioterapia, seguido de Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> día 1 Carboplatino 6 AUC día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 2 ciclos.	

<b>1° Línea de tratamiento en CPCNP</b>		
Sin mutaciones sensibilizantes	Pembrolizumab 200 mg día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Carboplatino 6 AUC día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos	<b>Fuerte a favor</b>
	Pembrolizumab 200 mg día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos	
	Atezolizumab 1200 mg día 1 Carboplatino 6 AUC día 1 Paclitaxel 200 mg/m <sup>2</sup> día 1 Bevacizumab 15 mg/kg día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos	<b>Fuerte a favor</b>
	Bevacizumab 15 mg/kg día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Carboplatino 6 AUC día 1 Repetir el ciclo cada 21 días por 6 ciclos	<b>Fuerte a favor</b>
	Bevacizumab 15 mg/kg día 1 Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> día 1 Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 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</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>
	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.	<b>Fuerte a favor</b>
	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.	<b>Fuerte a favor</b>
	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.	<b>Fuerte a favor</b>
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Cisplatino 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 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 Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 28 días.	<b>Débil a favor</b>
	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.	<b>Débil a favor</b>
	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	<b>Fuerte a favor</b>
	Paclitaxel 135 mg/m <sup>2</sup> día 1 Repetir el ciclo cada 21 días.	
	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</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</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</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</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,		

#### 7.6.4 Eventos Adversos del Tratamiento

A continuación los eventos adversos o colaterales de Quimioterapia (Ver Tabla N°21) y Terapia blanco (Ver Tabla N°22) e Inmunoterapia (Ver Tabla N°23)

**Tabla N°21: Eventos adversos o colaterales de Quimioterapia**

Tipo	Evento adverso
<b>Sales de Platino</b>	
Cisplatino (302)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Mielosupresión (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> <li>- Sensorial: neuropatía sensorial dosis dependiente</li> </ul>
Carboplatino (302)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: anemia (71 – 90%, G3-4:21%) neutropenia (67%, G 3-4:15-26%), trombocitopenia(62%, G 3-4: 25 - 35%)</li> <li>- GI: náuseas y vómitos (65 – 81%)</li> <li>- Hidro-electrolítico: hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia (20 – 40%)</li> <li>- Renal: insuficiencia renal (18%)</li> <li>- Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%)</li> <li>- Sensorial: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).</li> </ul>
<b>Taxanos</b>	
Docetaxel (312)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: toxicidad del sistema nervioso central (20% a 58%; grave: ≤6%; incluida la neuropatía), astenia (G3-4: 22.5%)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológico: alopecia (56% a 76%), reacción dermatológica (20% a 48%; grave: ≤5%), enfermedad de las uñas (11% a 41%)</li> <li>- Endocrino y metabólico: retención de líquidos (incluye edema y derrame, 13% a 60%; grave: 7% a 9%; dependiente de la dosis)</li> <li>- 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%)</li> <li>- 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)</li> <li>- Hepático: aumento de las transaminasas séricas (4% a 19%)</li> <li>- Hipersensibilidad: hipersensibilidad (G3-4: 3.6%)</li> <li>- Infección: Infección (G3-4: 10.9%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: debilidad (53% a 66%; G3-4:9.4%), mialgia (3% a 23%), reacción neuromuscular (16%)</li> <li>- Respiratorio: Tos (G3-4:8.7%), hemoptisis (G3-4:2.9%)</li> <li>- Varios: Fiebre (31% a 35%)</li> </ul>
Paclitaxel (313)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Neutropenia (14 – 98%, nadir 11<sup>o</sup> día y se recupera al 15- 21<sup>o</sup> día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%).</li> <li>- Cardiovascular: EKG anormal (14 – 23%), edema (21%), hipotensión (4 – 12%).</li> <li>- 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.</li> <li>- Neurológico: Neuropatía periférica (7 – 70%), artralgias/mialgias (60%), debilidad (17%).</li> <li>- Piel y anexos: Síndrome mano pie, alopecia (87%), rash (12%).</li> <li>- Reacción de hipersensibilidad: 31 – 45%</li> </ul>
Nab-Paclitaxel (314)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológicos: Neutropenia (9 – 80%), anemia (1 – 33%), trombocitopenia (2 – 18%)</li> <li>- Cardiovascular: EKG anormal (35 – 60%)</li> <li>- GI: Náuseas y vómitos (12 – 30%) elevación de transaminasas (39%) y fosfatasa alcalina (36%), astenia (47%).</li> <li>- Renal: Incremento de creatinina (1 – 11%)</li> <li>- Neurológico: Neuropatía periférica dosis acumulable (10 - 70%), fatiga (25%), mialgia/artralgia (44%)</li> <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>Antifolatos</b>	
Pemetrexed (295)	<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> </ul>

	- Otros: neutropenia febril (G3-4: 6.7%), deshidratación (cualquier grado 6.7%)
<b>Análogos de Nucleósidos</b>	
Gemcitabina (315)	<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 (309)	<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, 14º ed, editorial Lexicomp, 2017.	

**Tabla N°22: Eventos adversos o colaterales de Terapia blanco**

Tipo	Evento adverso
------	----------------

<b>Inhibidores de tirosina quinasa del EGFR</b>	
Erlotinib (320)	<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 (321)	<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 (317)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y faneras: Paroniquia (35%), rash/acné (58%), resequedad 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 (323)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y faneras: Reacción de fotosensibilidad (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> <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>

Crizotinib (323)	<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>
<b>Anti Angiogénico VEGF</b>	
Bevacizumab (293)	<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%), resequead de piel (7 – 20%), dermatitis exfoliativa (3 – 19%), hipopigmentación de piel (2 – 16%)</li> </ul>
Ramucirumab (346)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel y anexos: alopecia (26%), resequead 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> <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> </ul>

	- Otros: Fiebre(17%, G3-5:1%)
--	-------------------------------

**Tabla N°23: Eventos adversos o colaterales de Inmunoterapia**

Tipo	Evento adverso
Atezolizumab (394)	<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>
Pembrolizumab (339)	<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%), aumento de la AST sérica (24% a 28%), aumento de la ALT sérica (21%)</li> <li>- Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético (21% a 32%), artralgia (10% a 14%)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <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 (338)	<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>

### 7.6.5 Signos de Alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas están relacionados a los eventos adversos secundarios (Ver apartado N° 7.6.5) y a las complicaciones de la cirugía y radioterapia (Ver apartado N° 7.7).

### 7.6.6 Criterios alta y Seguimiento

El manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas requiere un continuo seguimiento para reducir la probabilidad de recurrencia o progresión.

Los pacientes con CPCNP tratados con intención curativa debe contar con seguimiento para evaluar las complicaciones relacionadas al tratamiento, detectar las recurrencias tratables o un segundo cáncer de pulmón primario.

A continuación se describen algunas recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

**Tabla N°24: 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 lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up (396).</p>

### 7.6.7 Pronóstico

Los factores pronósticos en cáncer de pulmón son los siguientes:

- **El estadio de la enfermedad:**

El estadiaje TNM al momento del diagnóstico del paciente con cancer de pulmon de celulas no pequeñas es el factor que tiene mayor impacto en el pronóstico. La sobrevivida disminuye progresivamente cuanto más avanzada es la enfermedad.

- **Parámetros clínicos:**

Los factores clínicos que pueden existir al momento del diagnóstico que puede predecir la sobrevida independiente del estado de enfermedad, han sido identificados en estudios que incluyeron principalmente pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o inoperable.

- El estado funcional: el pobre estado funcional y la pérdida de peso han sido asociados a pobre sobrevida (397–401). Así también, la reducción del apetito, precursor de la pérdida de peso, también tiene un impacto negativo (397).
- Racial: La Raza afroamericana no parece ser un factor pronóstico independiente de pobre sobrevida. Aunque algunos estudios sugieren que los afroamericanos presentan peor pronóstico, inclusive considerando alguna variables como el estadio y el tratamiento (402).
- **Características patológicas:**

Estudios con pacientes con CPCNP han mostrado resultados conflictivos, respecto al el pronóstico brindado según el tipo histológico (403–406). Otros factores pronósticos que se han asociado a pronóstico en algunos estudios incluyen el grado de diferenciación (407,408), la invasión linfática (409–412), metástasis ganglionar oculta y la intensidad de la infiltración linfocítica del tumor (413,414).

Cada subtipo histológico puede variar según su grado de diferenciación. El impacto de la diferenciación del CPCNP reseccable es incierto. Algunos estudios indican que una pobre diferenciación presentan un peor pronóstico que los tumores bien diferenciados (407,408). Sin embargo estos hallazgos no son universales (404).

La invasión linfática tiene un impacto negativo en los resultados (409–411,415). En un estudio de 244 pacientes con CPCNP estadio clínicos I sometidos a resección, la sobrevida libre de cáncer fue alta entre los pacientes sin invasión vascular linfática (74% vs 54%) (410). La presencia de invasión vascular microscópica también tiene un impacto negativo sobre la sobrevida en pacientes con lesiones T1/T2N0 (410,416,417). La importancia de estos hallazgos ha sido mostrado en un estudio institucional de 746 pacientes, donde el compromiso vascular microscópico estuvo presente en 257 (34%). En el análisis multivariado, la tasa de sobrevida global a 5 años fue significativamente mayor en aquellos sin compromiso vascular microscópico (64% vs 55%).

La metástasis ganglionar oculta fue detectada por inmunohistoquímica, y un estudio largo correlacionó la presencia de tales micrometástasis con pobre resultados a largo plazo en pacientes con CPCNP estadio clínico I (416). Un estudio que incluyó casi 1000 pacientes con CPCNP operados tratados con quimioterapia adyuvante en base a platino, la infiltración linfocitaria intensa fue observada en 6% de los tumores y fue asociada con mejor sobrevida (HR 0.45, IC 95% 0.23-0.65) y sobrevida libre de enfermedad (HR 0.44, IC 95% 0.24-0.78) en una media de seguimiento de 6 años (414).

## - **Caracterización molecular**

Los estudios contemporáneos han identificado anomalías moleculares que permiten la caracterización de grupos de pacientes con CPCNP. Esta clasificación tiene una implicancia importante en el cuidado y puede definir categorías de pacientes con diferente pronóstico.

- Mutaciones activadoras en el receptor del factor de crecimiento epidérmico, define un subgrupo de pacientes con Adenocarcinoma mayormente no fumadores, mujeres y asiáticos. Estos pacientes generalmente presentan alta respuesta a inhibidores de tirosina quinasa EGFR y tienen mejor pronóstico que los pacientes sin mutación del EGFR (418).
- La presencia de los oncogenes ROS1 o EML4 quinasa de linfoma anaplásico define otros tipos de CPCNP que son más frecuentes en no fumadores o fumadores y ocurre a edad temprana. Estos pacientes presentan una tasa alta de respuesta a inhibidores ALK.
- Otras mutaciones menos frecuentes han sido identificados, incluyendo BRAF, HER2, beta catenina, DDR2 y MEK1 y su potencial rol como parte de la terapia está siendo definido.
- La expresión de PD-L1 predice la respuesta a ciertas inmunoterapia y pueden guiar la elección del tratamiento tanto en primera línea y líneas subsecuentes.

## - **PET/CT**

Un metaanálisis de 21 estudios retrospectivos que incluyó 2637 pacientes con CPCNP con estadios I al IV, encontro que un SUV elevado tiene pobre pronóstico. un análisis multivariado posterior incluyó 1500 pacientes y mostró que el SUV fue un factor pronóstico independiente en pacientes con estadios I y III, aunque no en pacientes con estadio clínico IV (157). Un segundo metaanálisis independiente, limitado a pacientes con CPCNP estadio clínico I, encontró que la captación de FDG fue asociado a mejor pronóstico (419).

## - **Recurrencia posterior a la resección**

Los pacientes que son sometidos a resección completa pueden desarrollar recurrencia o enfermedad metastásica. Múltiples factores pueden influenciar en la sobrevida posterior a la recurrencia de enfermedad. En una serie de 1073 pacientes que fueron sometidos a resección completa, la recurrencia fue identificada en 445 pacientes (41%) (420). La mediana de tiempo a la recurrencia fue 11.5 meses y una mediana de sobrevida posterior

a la recurrencia de 8.1 meses. El análisis multivariado incluyó el mal estado funcional, el intervalo libre de enfermedad de un año a menos, el uso previo de quimioterapia neoadyuvante o radioterapia adyuvante y metástasis a distancia.

## 7.7 Complicaciones

A continuación se describe las complicaciones de la Cirugía (Ver Tabla N°25) y de la Radioterapia (Ver Tabla N°26)

**Tabla N°25: 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	

**Tabla N° 26: 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 inducida por radiación tardía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fibrosis pulmonar (6 a 12 meses posteriores a RT)</li> </ul>
Yo Won Choi, MD and col. Effects of Radiation Therapy on the Lung: Radiologic Appearances and Differential Diagnosis. RadioGraphics 2004; 24:985–998	

Varios factores influyen en el grado de lesión sufrido por el pulmón después de la irradiación de una neoplasia pulmonar incluida la edad del paciente, la quimioterapia previa o concomitante y la técnica de irradiación (421).

Tres de los factores más importantes de la técnica de irradiación que afectan la lesión son el volumen del pulmón irradiado, la dosis total de radiación administrada y el fraccionamiento de la dosis. La dosis total de radiación administrada es importante, ya que las manifestaciones radiológicas de la neumonitis por radiación rara vez aparecen en dosis inferiores a 20 Gy y casi siempre están presentes en pacientes que reciben dosis superiores a 40 Gy (421,422).

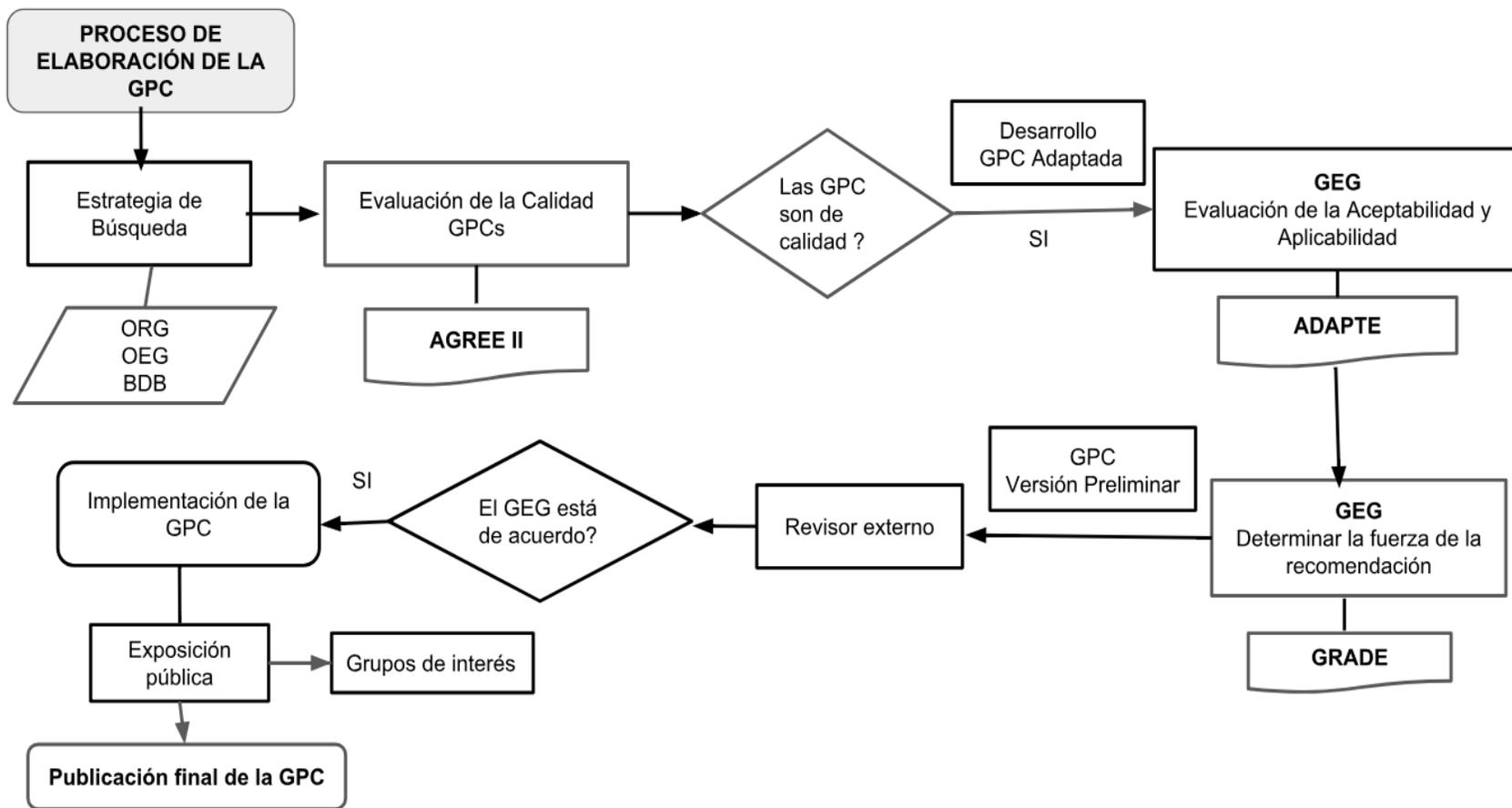
### 7.8 Criterios de referencia y contrarreferencia

El sistema de referencia y contrarreferencia es el conjunto ordenado de procedimientos asistenciales y administrativos, a través del cual se asegura la continuidad de la atención de las necesidades de salud de los usuarios, con la debida oportunidad, eficacia y eficiencia; transfiriendo de la comunidad o establecimiento de salud de menor capacidad resolutive a otro de mayor capacidad resolutive(423).

Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutive por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (III E) dentro del Sistema de Salud. Al ser una entidad privada no adopta las indicaciones de referencia y contrarreferencia del Ministerio de Salud.

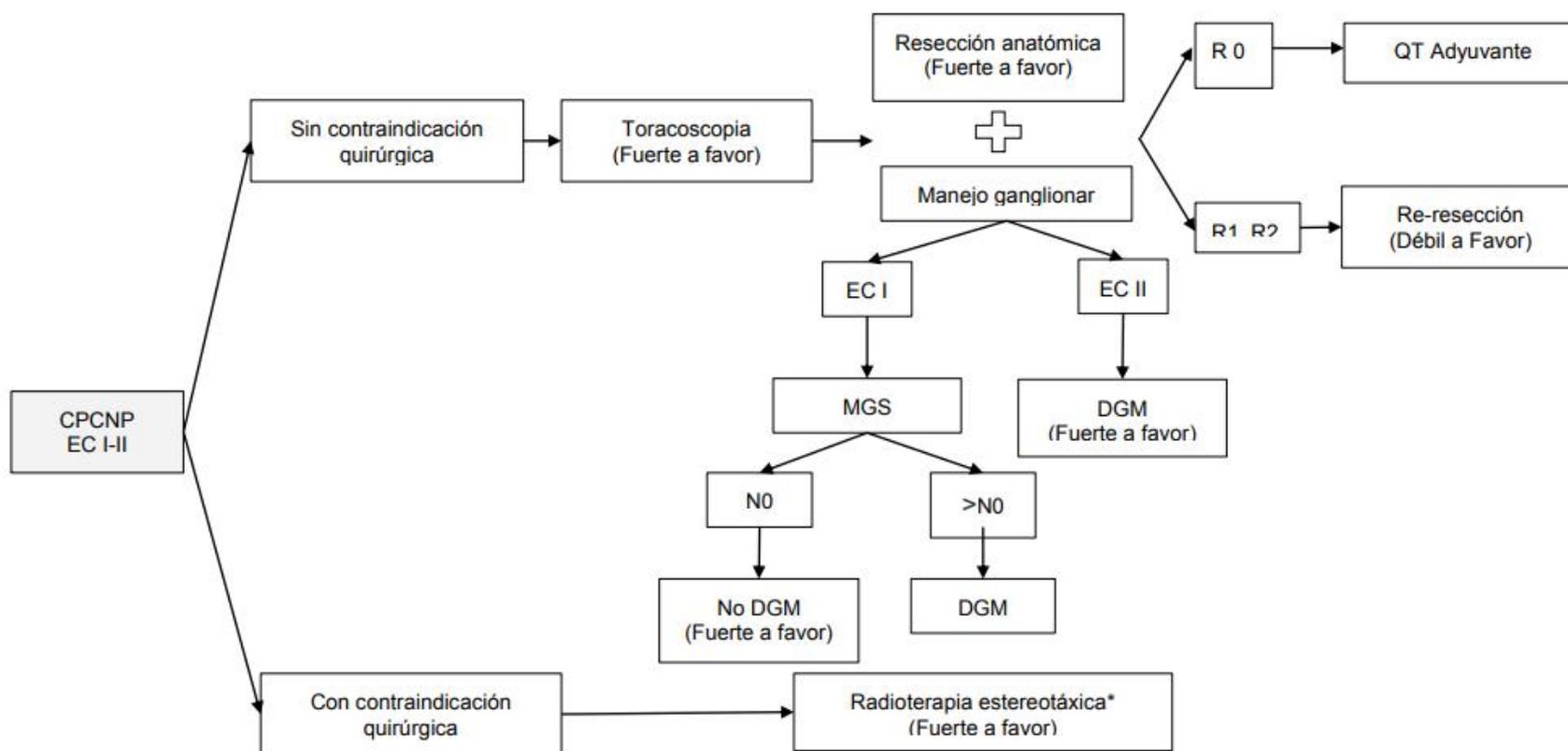
### 7.9 Flujogramas

Flujograma Nº 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - Auna.



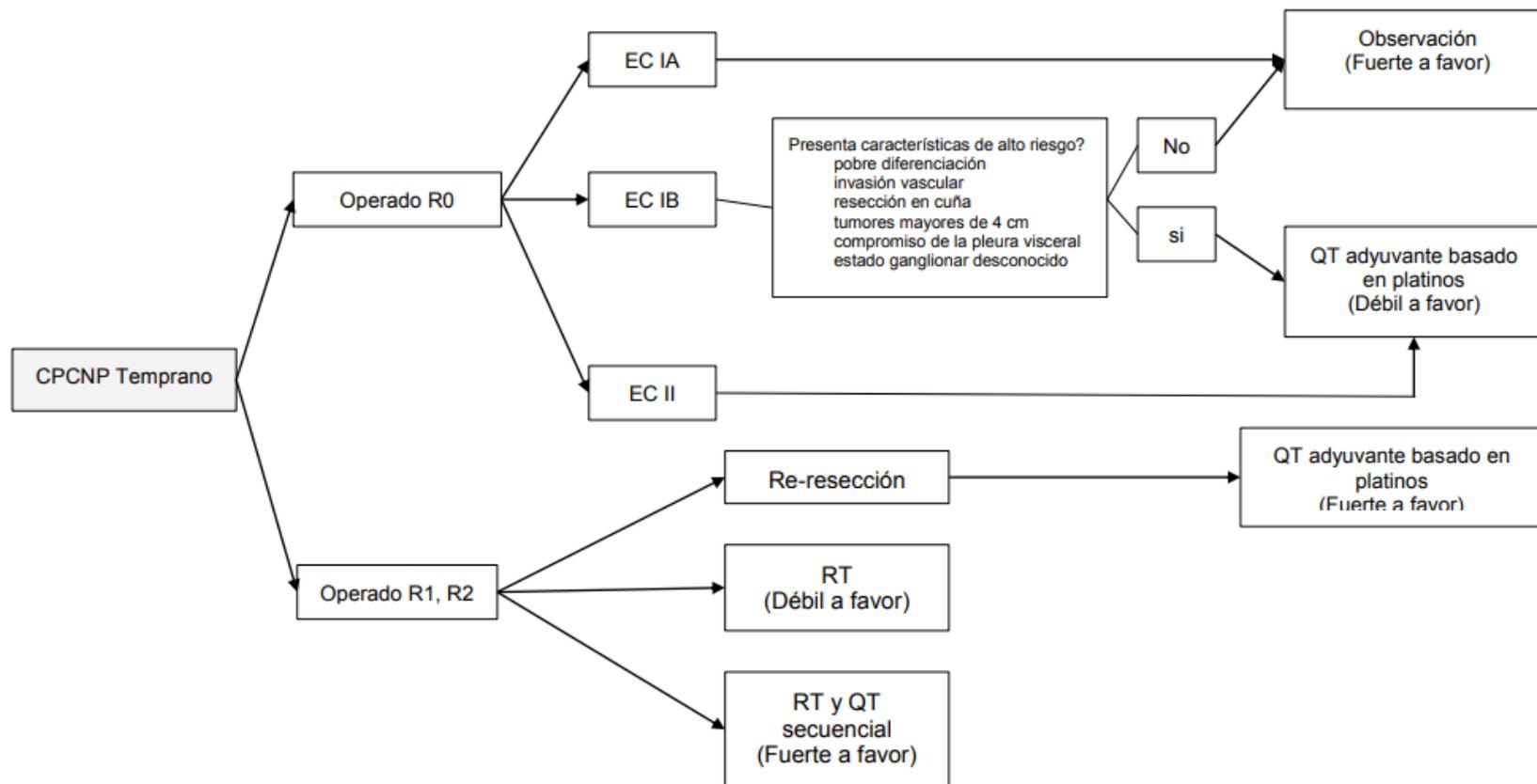
GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

**Flujograma N° 2: Tratamiento Locorregional del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Temprano.**



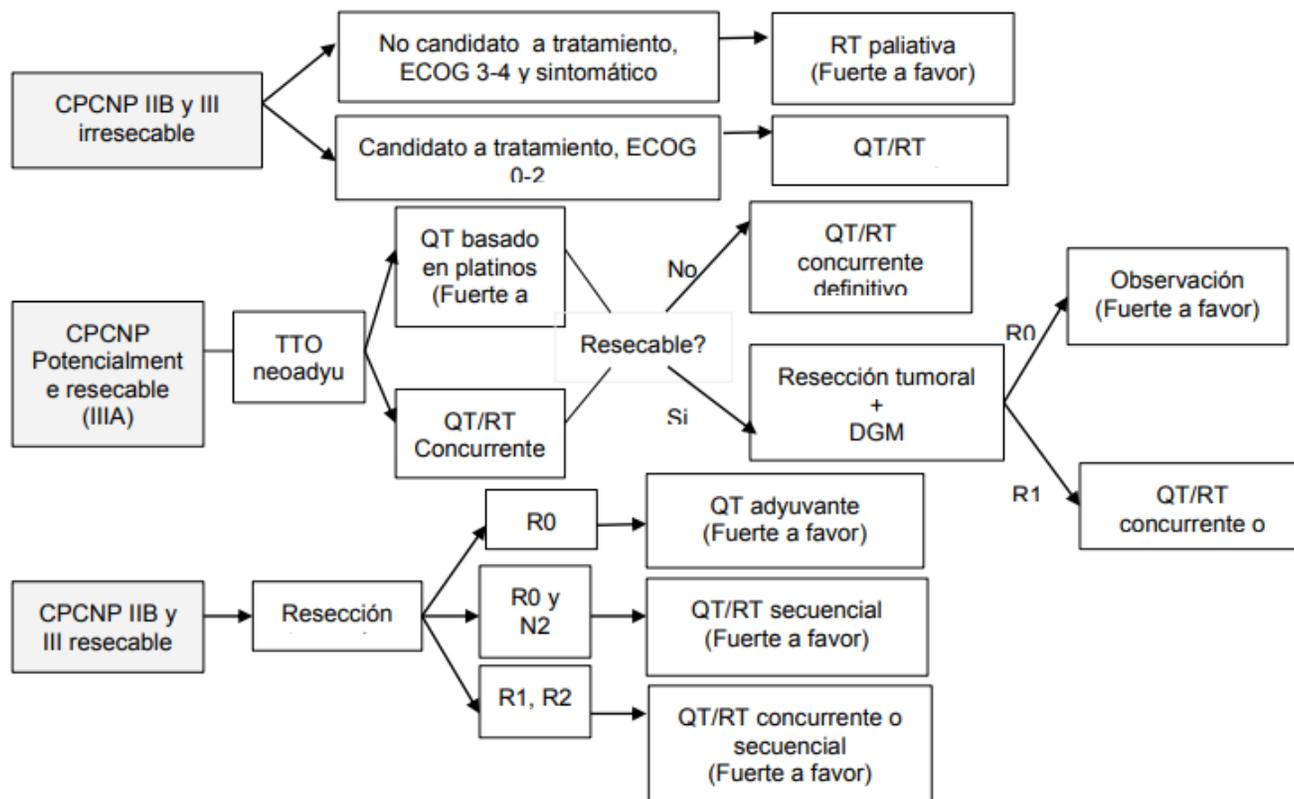
CPCNP: Cáncer de Pulmón de células no pequeñas, MGS: muestreo ganglionar mediastinal, N0: ausencia de compromiso mediastinal, R0: márgenes negativos, R1, R2: márgenes positivos, DGM: disección ganglionar mediastinal.  
 \*Recomendado en CPCNP temprano EC I y IIA.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección A. Paqs 33 - 35

**Flujograma N° 3: Tratamiento adyuvante en Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas temprano**



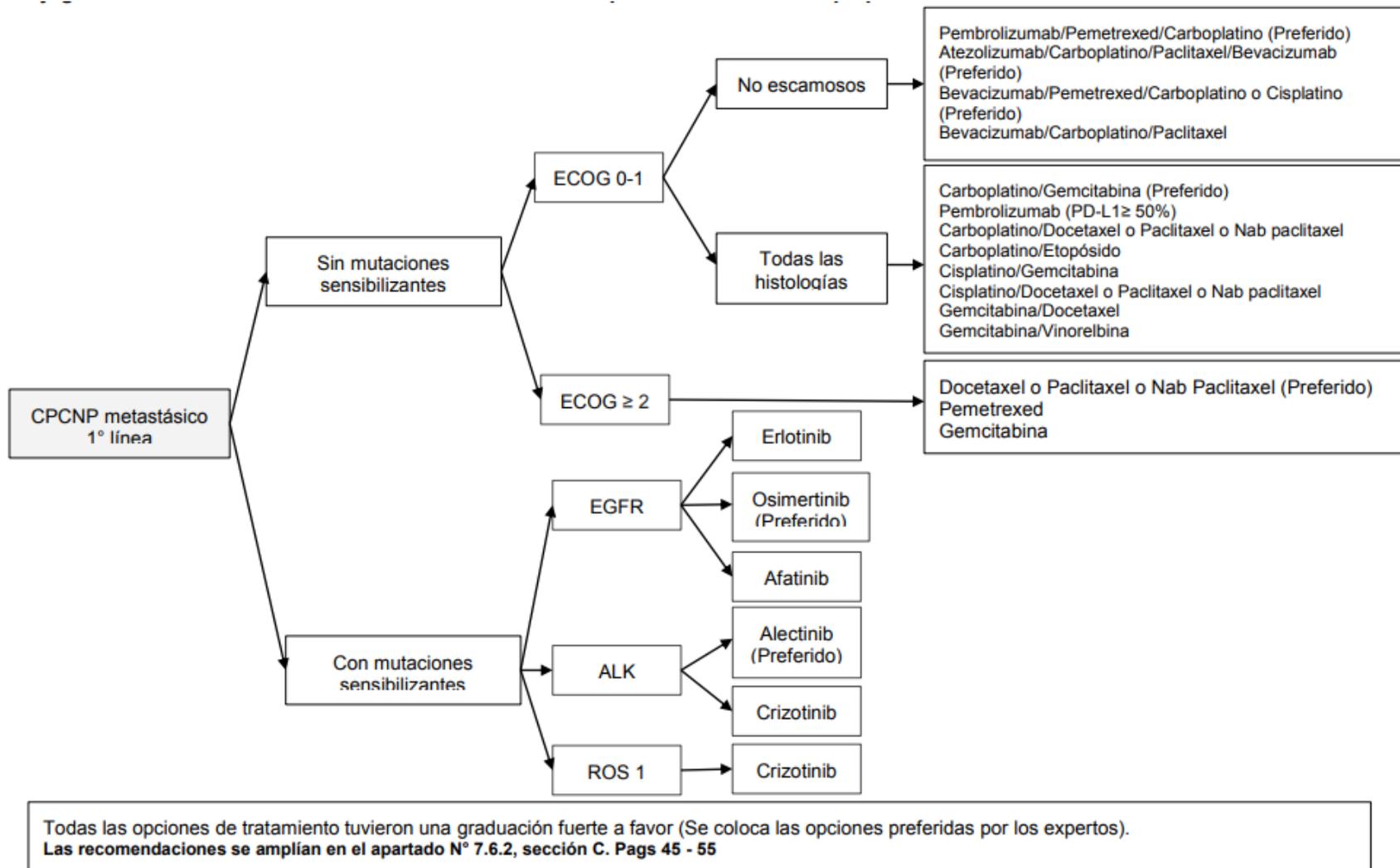
CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas, R0: márgenes negativos, R1,R2: márgenes positivo, RT: radioterapia, QT: quimioterapia adyuvante. Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección A. Pags 36 - 39

**Flujograma N°4: Manejo del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas localmente avanzado**

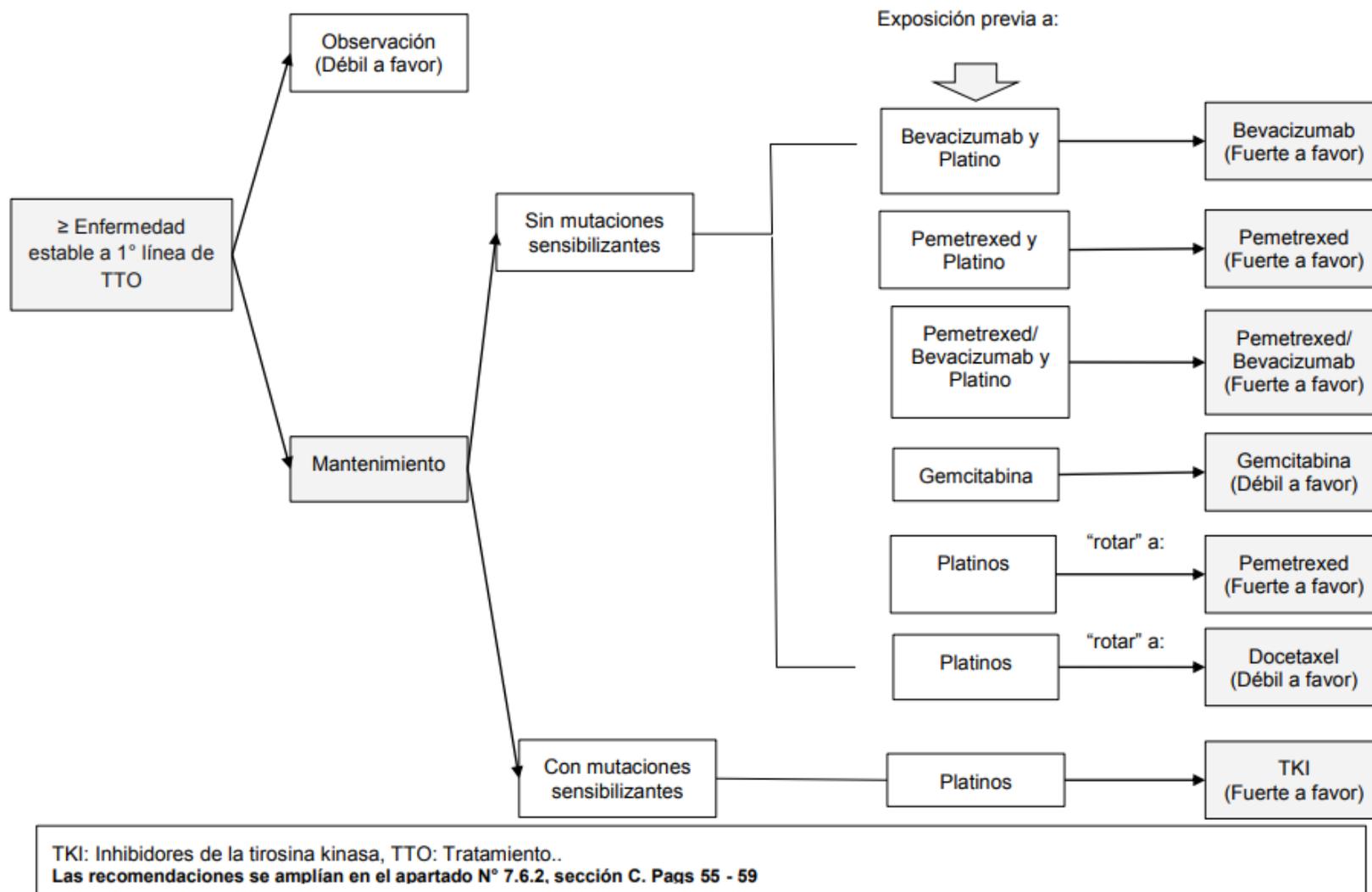


CPCNP: Cáncer de pulmón de células no pequeñas, RT: radioterapia, QT: quimioterapia, R0: márgenes negativos, R1, R2: márgenes positivos, DGM: disección ganglionar mediastinal, TTO: tratamiento.  
**Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección B. Pags 39 - 45**

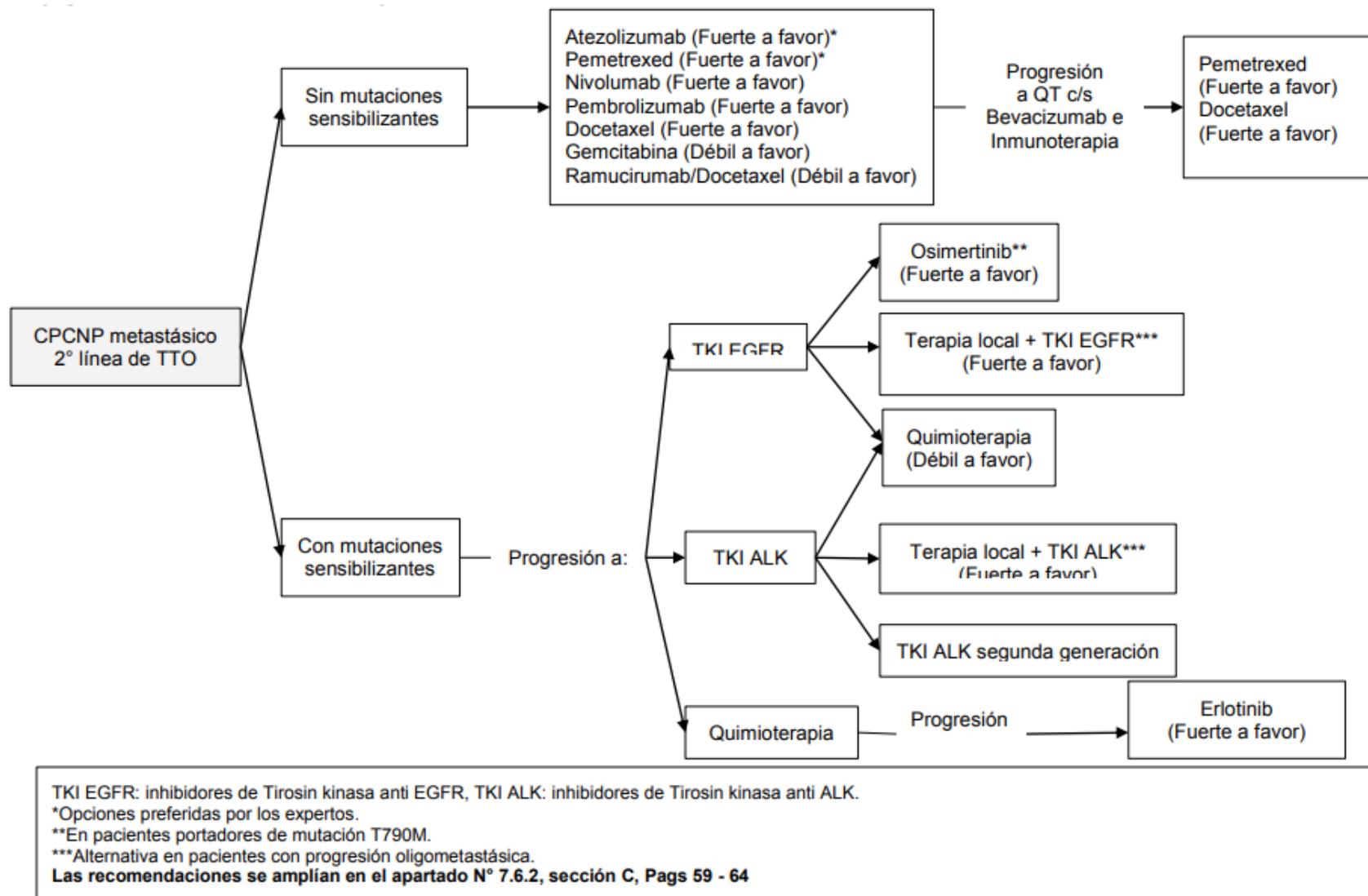
**Flujograma N°5: Primera línea de tratamiento en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico**



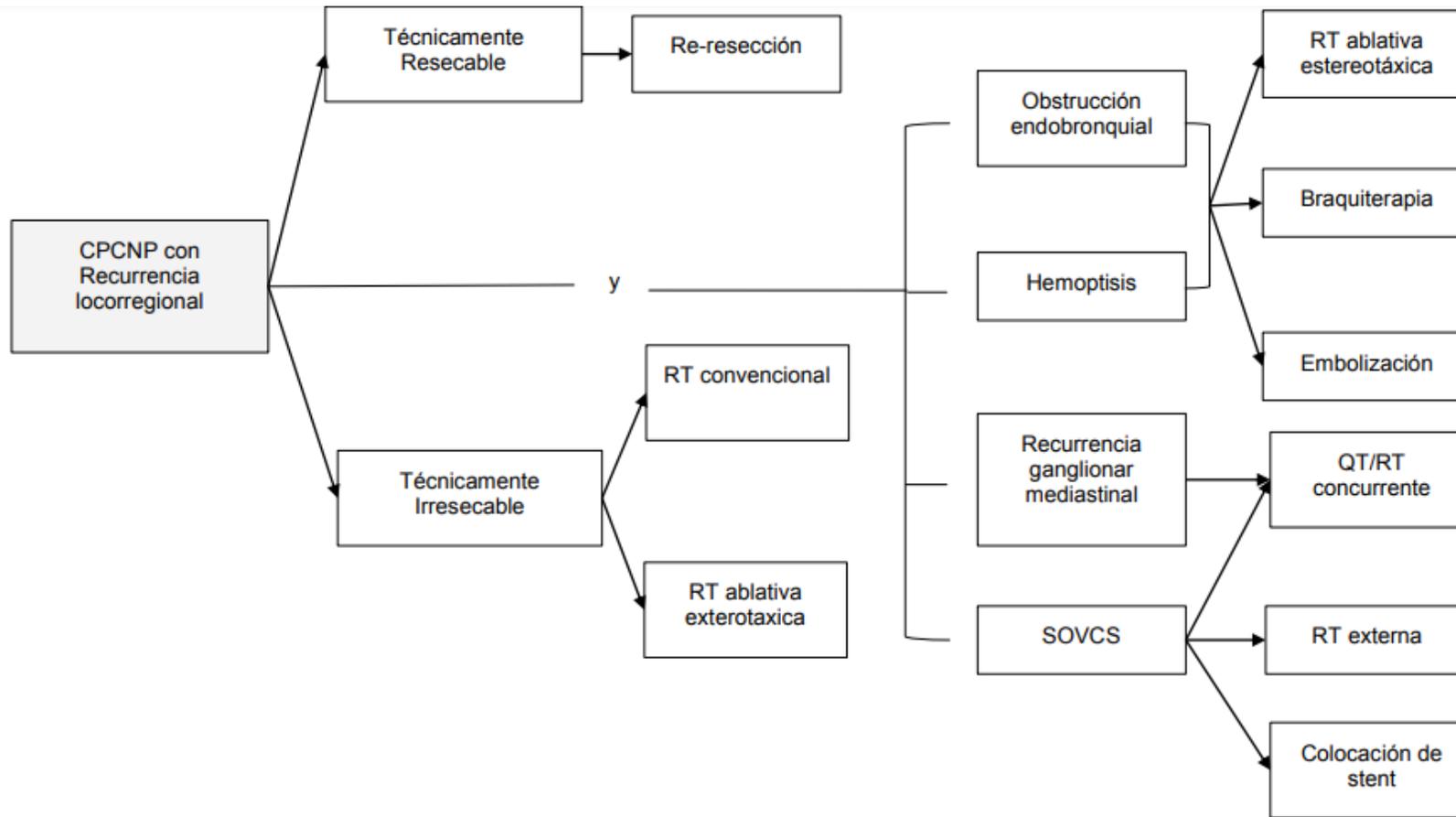
**Flujograma N° 6: Tratamiento de mantenimiento en CPCNP metastásico**



**Flujograma N°7: Tratamiento de 2° y 3° línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico**



**Flujograma N° 8: Manejo locorregional del Cáncer de Pulmón de Células no pequeñas recurrente**



RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia, SOVCS: Obstrucción de vena cava superior.  
**Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección C. Pag 68 - 71**

**VIII. 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 CARE ONTARIO	Canadá
9.	Radiotherapy with Curative Intent in Patients with Early Stage, medically inoperable non small cell lung cancer	2017	CANCER CARE ONTARIO	Canadá

10.	Treatment of Patients with Stage III (N2 or N3) Non-Small Cell Lung Cancer	2017	CANCER CARE ONTARIO	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 CARE ONTARIO	Canadá
14.	Altered Fractionation of radical radiation therapy in unresectable non small cell lung cancer	2016	CANCER CARE ONTARIO	Canadá
15.	The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non small cell lung cancer	2016	CANCER CARE ONTARIO	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 N° 2: GPC preseleccionadas de Cáncer de pulmón de células no pequeñas**

N°	Nombre de la GPC	Fuente
1.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage I operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA
2.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage II operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA
3.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage III operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA
4.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage IV operable and inoperable. Surgery, Radiotherapy and Chemotherapy.	CCA
5.	Clinical practice guideline for the treatment of Non small cell lung cancer. Stage IV inoperable.	CCA
6.	Adjuvant Systemic Therapy and Radiation Therapy for stage I to IIIA completely resected non small Cell Lung Cancer	ASCO
7.	Systemic therapy for stage IV Non small cell Lung Cancer	ASCO
8.	Definitive and Adjuvant radiotherapy in locally advanced non small cell lung	ASCO
9.	Diagnosis, staging and Treatment of Lung Cancer	NCEC
10.	Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer	CCO
11.	Radiotherapy with Curative Intent in Patients with Early Stage, medically inoperable non small cell lung cancer	CCO
12.	Treatment of Patients with Stage III (N2 or N3) Non-Small Cell Lung Cancer	CCO
13.	Systemic Treatment for Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	CCO

14.	Altered Fractionation of radical radiation therapy in unresectable non small cell lung cancer	CCO
15.	The Role of High Dose Rate Brachytherapy in the palliation of symptoms in patients with non small cell lung cancer	CCO
16.	The Use of Systemic Treatment in the Maintenance of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer	CCO
17.	Use of Preoperative Chemotherapy With or Without Postoperative Radiotherapy in Technically Resectable Stage IIIA Non-Small Cell Lung Cancer.	CCO
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
19.	Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer Executive Summary of an ASTRO Evidence-Based Guideline	ASTRO
20.	Definitive radiation therapy in locally advanced non small cell lung cancer	ASTRO
21.	Management of Lung cancer	SIGN
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
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
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
25.	Non small cell Lung Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology	NCCN
26.	Metastatic non small cell lung cancer.	ESMO
27.	Early and locally advanced non small cell lung cancer.	ESMO

28.	Clinical guidelines for the treatment of non small cell lung cancer	SEOM
-----	---	------

### Anexo N° 3: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N°	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	N° ÍTEM(s) OBSERVADO(s)	RECOMENDACIÓN FINAL
<b>A. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS TEMPRANO</b>			
<b>i. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL</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>	1, 3 y 4	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
4.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I operados con márgenes positivos (R1, R2), <b>se sugiere</b> re-resección como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se modificó la recomendación:</b></p> <p>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></p> <p>La re-resección es una práctica poco frecuente, ya que los porcentajes de una resección con márgenes positivos (incompleta) es infrecuente y la posibilidad de que un paciente acepte es baja. Debido a que la evidencia</p>

			es débil, basada netamente en estudios retrospectivos, incluyendo pacientes con diversas características y en diferentes estadios clínicos; los expertos consideraron, ampliar esta recomendación en general para los pacientes con cancer de pulmon de celulas no pequeñas en estadios clínicos I y II.
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>	1, 3 y 4	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
<b>ii. TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>			
7.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I y EC IIA operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p><b>Se modificó la recomendación:</b></p> <p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC I operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos comentaron que la evidencia ha demostrado un beneficio no significativo en el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer pulmón de células no pequeñas en estadio clínico I; concluyendo que en general deben ser observados a menos que tengan algún factor de riesgo para recurrencia.</p>
8.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b> quimioterapia basada en platinos como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA)</b>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IB operados con márgenes negativos (R0) de alto riesgo, <b>se sugiere</b> quimioterapia basada en platinos como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que los pacientes con CPCNP EC IB con</p>

			tumores mayores de 4 cm, si se benefician de tratamiento adyuvante con quimioterapia, esto basado en el estudio clínico CALGB 9633. Además, mencionaron que debe generalizarse para todos los pacientes con EC IB con algún factor riesgo consignado en la GPC NCCN.
9.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIA operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b> quimioterapia basada en platinos como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Intermedio, ASCO) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b>		<p><b>Se modificó la recomendación:</b></p> <p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC II operados con márgenes negativos (R0), <b>se recomienda</b> quimioterapia basada en platinos a menos que alguna condición médica lo contraindique. <b>(Grado A, CCA) (Intermedio, ASCO) (Grado 1A, CHEST) (Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos en general en base a la evidencia (metaanálisis) apoyan el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con CPCNP EC II, siendo parte de su práctica diaria a menos que alguna condición médica lo contraindique.</p>
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>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</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>	1, 4	<b>Se mantiene la recomendación</b>
<b>B. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS LOCALMENTE AVANZADO</b>			
<b>i. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE</b>			
15.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III potencialmente resecables, <b>se recomienda</b> terapia neoadyuvante con quimioterapia	1, 3	<b>Se mantiene la recomendación</b>

	<p>basada en platinos 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></p>		
<b>ii. TRATAMIENTO LOCORREGIONAL</b>			
17.	<p>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 o muestreo sistemático de ganglios mediastínicos. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado B, CCA) (Grado 1B, CHEST)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación</b></p> <p>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></p>
18.	<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III con tumor resecable posterior a terapia neoadyuvante, <b>se recomienda</b> resección tumoral más disección ganglionar mediastinal o muestreo sistemático de ganglios mediastínicos. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación</b></p> <p>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></p>
19.	<p>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 platinos y radioterapia concurrente. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b></p>	3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p>
20.	<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC III (N2, N3) sintomático y estado funcional 3-4, comorbilidades o gran carga tumoral no candidatos a tratamiento con intención curativa, <b>se recomienda</b> radioterapia. <b>(Grado 1C, CHEST)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>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></p>

			Los expertos modifican la recomendación acotando el término paliativo a la intención de la radioterapia en este grupo de pacientes no candidatos a terapias de intención curativa.
<b>iii. TRATAMIENTO ADYUVANTE</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>	1,2	<b>Se mantiene la recomendación.</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>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</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>	3	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
<b>C. CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS METASTÁSICO</b>			
<b>i. TRATAMIENTO DE 1° 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>			
29.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Bevacizumab/Carboplatino/Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado B, NCEC) (Recomendación, CCO) (Grado 1A, CHEST)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

	<b>(Categoría 1, NCCN)</b>		
32..	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y con alta expresión de PD-L1 (TPS $\geq$ 50%), <b>se recomienda</b> Pembrolizumab como una opción de manejo. <b>(Alta, ASCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
28.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Bevacizumab/Pemetrexed/Carboplatino o Cisplatino como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
31.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
30.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Grado B, CCA) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</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/Carboplatino o Cisplatino como una opción de manejo. <b>(Categoría</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

	<b>2A, NCCN)</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>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
34.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
35.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Carboplatino/Docetaxel, Paclitaxel o Nab-Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
37.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Etopósido como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
38.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>

39.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Cisplatino/Docetaxel o Paclitaxel como una opción de manejo. <b>(Grado A, CCA) (Recomendación, CCO) (Grado A, SIGN) (Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
40.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas escamosos metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se sugiere</b> Gemcitabina/Docetaxel como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
43.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> Gemcitabina/Vinorelbina como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	2	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes y con contraindicación a sales de platino, <b>se recomienda</b> Gemcitabina/Vinorelbina como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b></p> <p>Según un estudio fase III, la dupleta Gemcitabina/Vinorelbina comparado con Carboplatino/Vinorelbina obtuvo una similar tasa de respuesta objetiva y SLP pero con una mediana de SG superior y mejor perfil de toxicidad(1). Sin embargo, un metaanálisis de 17 estudios demuestra que la quimioterapia con sales de platino obtuvo mejor SLP y respuesta parcial comparado con quimioterapia sin sales de platino, siendo más evidente con el Cisplatino(2). Los expertos concluyen que la opción de Gemcitabina/ Vinorelbina es válida en pacientes con contraindicación a sales de platino.</p>
49.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante del EGFR positiva, <b>se recomienda</b> Osimertinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos deciden mantener la recomendación al contar con registro sanitario de la droga.</p>
52.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearreglo ROS 1 positivo, <b>se recomienda</b> Crizotinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO)</b>	3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>Los expertos deciden mantener la recomendación al estar disponible la prueba y al contar con registro sanitario de la droga.</p>

54.	<p>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, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Bevacizumab como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>        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></p> <p>Los expertos reconocen que el beneficio del mantenimiento con Bevacizumab está a expensa de haber sido expuesto a Bevacizumab y sales de platino según un estudio fase III, que evaluó 878 pacientes con CPCNP expuestos a Carboplatino, Paclitaxel y sales de platino por 6 ciclos que continuaron con Bevacizumab hasta la progresión o toxicidad limitante vs. solo observación; favoreciendo el brazo de Bevacizumab en la mediana de SG (HR 0.79)(3).</p>
55.	<p>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, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Pemetrexed como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Grado B, CCA) (Grado 2B, CHEST) (Grado B, NCEC)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>        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>(Categoría 1, NCCN)(Recomendación, CCO)(Grado B, CCA)(Grado 2B, CHEST)(Grado B, NCEC)</b></p> <p>El estudio fase III PARAMOUNT evaluó 939 pacientes con CPCNP que recibieron inducción con Cisplatino y Pemetrexed por 4 ciclos randomizados a placebo o Pemetrexed; tras un mediana de seguimiento de 24 meses la SG fue superior y estadísticamente significativa en el brazo de mantenimiento (HR 0.78)(4).</p>
56.	<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo <u>adenocarcinoma y otros no escamosos</u> metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Bevacizumab/Pemetrexed, como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>        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></p>

			<p>Los expertos basados en el estudio fase III AVAPERL; consideran que el mantenimiento con Bevacizumab y Pemetrexed es válido en pacientes que han recibido inducción con Bevacizumab, Pemetrexed y sales de platino, observándose un beneficio en SLP (HR 0.48)(5).</p>
57.	<p>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 en tratamiento mantenimiento, <b>se recomienda</b> rotar a Pemetrexed como mantenimiento. <b>(Categoría 2A, NCCN)(Grado 2B, CHEST)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>          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>(Categoría 2A, NCCN) (Grado 2B, CHEST)</b></p> <p>En base al estudio fase III de Ciuleanu y col., los pacientes con CPCNP sin progresión luego de quimioterapia basada en sales de platino se randomizaron a mantenimiento con Pemetrexed vs. soporte. Los resultados favorecieron a Pemetrexed en SLP y SG(6).</p>
58.	<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas de tipo escamoso metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable en tratamiento mantenimiento, <b>se recomienda</b> rotar a Docetaxel como mantenimiento. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>          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 recomienda</b> rotar a Docetaxel como mantenimiento. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p> <p>Los expertos avalan el mantenimiento de rotación o <i>switch</i> al no contar con otras opciones en el CPCNP escamoso, avalado por los resultados a favor en SLP en el estudio de Fidias y col., que comparó Docetaxel 6 ciclos como mantenimiento vs. Docetaxel a la progresión(7).</p>
59.	<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>          En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes con respuesta o enfermedad estable con Gemcitabina, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2B, NCCN)</b></p> <p>El estudio fase III, menciona que los pacientes obtuvieron beneficio en el</p>

			tiempo a la progresión si habían sido expuesto a Gemcitabina y Cisplatino como inducción(8).
61.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tipo adenocarcinoma y otros no escamosos metastásico con mutaciones sensibilizantes del EGFR que no han progresado después de 4 ciclos de dupleta de quimioterapia basada en platinos, <b>se recomienda</b> mantenimiento con Inhibidores tirosina quinasa del EGFR. <b>(Recomendación, CCO)(Grado 2B, CHEST)(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
62.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico sin mutaciones sensibilizantes, <b>se recomienda</b> segunda línea con Gemcitabina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
65.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante del EGFR positiva y progresión localizada a un TKI de primera línea, <b>se recomienda</b> terapia local y/o continuar con Erlotinib, Afatinib o Gefitinib, como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, CHEST)</b>	1, 2	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>            En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación activadora del EGFR positiva y progresión oligometastásica a un TKI de primera línea, <b>se recomienda</b> terapia local y continuar con Erlotinib, Afatinib o Gefitinib, como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado 1A, CHEST)</b></p> <p>Se modificó el término progresión local por enfermedad oligometastásica, está definida por el número limitado de metástasis a distancia que tengan opción de tratamiento local para el control de la enfermedad.</p>
66.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo ALK positivo y progresión localizada a un Inhibidor de ALK <b>se recomienda</b> terapia local y/o continuar con Crizotinib o Alectinib. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1, 2	<p><b>Se modificó la recomendación.</b>            En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con rearrreglo ALK positivo y progresión oligometastásica a Inhibidor de ALK <b>se recomienda</b> terapia local y continuar con Crizotinib o Alectinib. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Se modificó el término progresión local por enfermedad oligometastásica, está definida por el número limitado de metástasis a distancia que tengan</p>

			opción de tratamiento local para el control de la enfermedad.
68.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación sensibilizante del EGFR positiva que progresan después de una segunda línea de tratamiento y presentan un estado funcional (ECOG 0-2), <b>se recomienda</b> tercera línea de tratamiento con Erlotinib en aquellos sin exposición previa a Erlotinib o Gefitinib. <b>(Recomendación, CCO) (Grado 1B, CHEST)</b>	3	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación sensibilizante del EGFR positiva que progresan después de una segunda línea de tratamiento y presentan un estado funcional (ECOG 0-2), <b>se recomienda</b> tratamiento con Erlotinib en aquellos sin exposición previa a Erlotinib o Gefitinib. <b>(Recomendación, CCO) (Grado 1B, CHEST)</b></p> <p>Se retiró el término de tercera línea; los expertos consideraron que en general el tratamiento con un anti-EGFR es una alternativa en pacientes con CPCNP con mutación sensibilizante del EGFR que han fallado a tratamientos previos siempre y cuando se encuentren en buen estado funcional para tratamiento.</p>
71.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, <b>se recomienda</b> radiocirugía estereotáxica. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado C, CCA)</b>	2	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
72.	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IV con metástasis cerebral de compromiso limitado, <b>se recomienda</b> resección quirúrgica seguido de radiocirugía estereotáxica o radioterapia holocraneal. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado C, CCA) (B, SIGN)</b>	1	<b>Se mantiene la recomendación.</b>
<p>Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.</p>			

RECOMENDACIONES ELIMINADAS	N° ITEM(s) OBSERVADO(s)	MOTIVO
<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB re-resecados por márgenes positivos (R1, R2), <b>se recomienda</b> quimioterapia adyuvante como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>2, 3</p>	<p>Los márgenes positivos posterior a la cirugía de cáncer de pulmón puede ocurrir entre el 5-15% de los pacientes y la presencia de márgenes positivos impacta negativamente en los resultados a largo plazo como en la tasa de recurrencia, por ello; la re-resección es la alternativa propuesta por esta guía (9) pero no suficiente recomendando quimioterapia adyuvante. Según acuerdo, los expertos deciden eliminar la recomendación de solo quimioterapia adyuvante y abordar el manejo sistémico similar a un paciente insuficientemente operado con quimiorradioterapia concurrente o secuencial.</p>
<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIIA (N2 encontrado en forma incidental) operados (R1, R2), <b>se recomienda</b> quimiorradioterapia concurrente como una opción de manejo. <b>(Grado 2C, CHEST)</b></p>	<p>3</p>	<p>Los expertos consideran eliminar la recomendación de la guía CHEST tras permitir la opción de quimiorradioterapia secuencial similar a lo expuesto por la guía NCCN.</p>
<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación sensibilizante del EGFR positiva, <b>se recomienda</b> Gefitinib como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Recomendación, CCO) (Grado 1A, CHEST) (Grado A, NCEC) (Grado A, SIGN)</b></p>	<p>3</p>	<p>Los expertos creen conveniente no considerar Gefitinib como una opción de primera línea en pacientes con mutación EGFR al estar vencido el registro sanitario de la droga.</p>
<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación BRAF V600E positiva, <b>se recomienda</b> Dabrafenib -Trametinib. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>3</p>	<p>Los expertos consideran eliminar la recomendación al no contar con registro sanitario del Trametinib.</p>
<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III operados con márgenes positivos (R1, R2), <b>se recomienda</b> re-resección. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1, 2, 3</p>	

<p>En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EC IIB y EC III con tumor irresecable posterior a terapia neoadyuvante, <b>se recomienda</b> radioterapia seguido de quimioterapia. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	<p>1</p>	
<p>Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.</p>		

1. 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.
2. Rajeswaran A, Trojan A, Burnand B, Giannelli M. Efficacy and side effects of cisplatin- and carboplatin-based doublet chemotherapeutic regimens versus non-platinum-based doublet chemotherapeutic regimens as first line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Lung Cancer*. 2008 Jan;59(1):1–11.
3. 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.
4. 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.
5. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, 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 Aug 20;31(24):3004–11.
6. 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.
7. Fidias 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 Feb 1;27(4):591–8.
8. 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;52(2):155–63.
9. Predina JD, Keating J, Patel N, Nims S, Singhal S. Clinical implications of positive margins following non-small cell lung cancer surgery. *J Surg Oncol*. 2016 Mar;113(3):264–9.

**Anexo N° 4: Encuesta simple a los grupos de interés**

**Estimado (a):**

Oncosalud - Auna está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Cree usted que la GPC aporta información útil y relevante para el contexto asistencial?

-----  
-----

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

-----  
-----

**Comentarios adicionales**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

-----  
-----  
-----  
-----

**Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Pulmón (MMCP)**

<b>Miembros</b>	<b>Función</b>
1. Dra. Mariana Serrano C.	Equipo GPC - Coordinador logístico
2. Dr. Luis Mas L.	Colaborador experto - Oncología médica
3. Dr. Alberto Lachos D.	Colaborador experto - Radioterapia
4. Dr. Edgar Amorín C.	Colaborador experto - Cirugía Torácica y Cardiovascular

**Anexo N° 7: Resultados de la encuesta a pacientes sobre GPC.**

<b>Pregunta N° 1:</b>	¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
SI	<b>(16/21) 77%</b>
NO	<b>(1/21) 4%</b>
NO SE	<b>(4/21) 19%</b>

<b>Pregunta N° 2:</b>	¿Cuales de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
Sustento científico para el tratamiento.	<b>(8/31) 26%</b>
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	<b>(13/31) 42%</b>
Los efectos adversos de los tratamientos.	<b>(3/31) 9%</b>
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	<b>(13/31) 23%</b>

<b>Pregunta N° 3:</b>	¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?
✓Recomendaciones puntuales	
✓Información sobre medidas preventivas	
✓Recomendaciones sobre cuidado post operatorio	
✓Definir los tipos de coberturas	

**Anexo N° 8: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS  
ONCOSALUD, AUNA

Nombre del revisor externo/a: \_\_\_\_\_  
--

El revisor externo a través de este formulario evaluará:

**A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA**

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

**B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA**

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

**C. ASPECTOS FORMALES**

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Estimado revisor coloque una (X) según su criterio de evaluación en las siguientes preguntas:

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente	Bastante	Poco	Nada
------------	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

**COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:**

**COMENTARIOS POR ÁREAS:**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

1. Introducción

2. Alcance y objetivos

3. Metodología

4. Tema: Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Temprano

5. Tema: Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Localmente Avanzado

6. Tema: Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Metastásico

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
2. 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)
3. 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.
4. Evidence-Based Guidelines - CCO [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.cancercare.on.ca/toolbox/qualityguidelines/>
5. 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.
6. 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.
7. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
8. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
9. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ.* 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
10. 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/)
11. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1367–80.
12. 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.
13. 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.
14. Globocan 2012 - Home [Internet]. [cited 2018 Jun 19]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
15. 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%20C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012\\_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf)
16. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003 Jan;123(1 Suppl):21S – 49S.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. Adler I. PRIMARY MALIGNANT GROWTHS OF THE LUNGS AND BRONCHI. *Am J Med Sci*. 1912;144(6):893.
  31. 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.
  32. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med*. 1991 Dec;12(4):669–79.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Ferguson RP, Hasson J, Walker S. Metastatic lung cancer in a young marijuana smoker. *JAMA*. 1989 Jan 6;261(1):41–2.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Braun MM, Caporaso NE, Hoover RN, Page WF. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. *Lancet*. 1994 Aug;344(8920):440–3.
59. 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.
60. Mitsuuchi Y, Testa JR. Cytogenetics and molecular genetics of lung cancer. *Am J Med Genet*. 2002 Oct 30;115(3):183–8.
61. 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.
62. Zochbauer-Muller S, Gazdar AF, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. *Annu Rev Physiol*. 2002;64:681–708.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. *Chest*. 1974 Mar;65(3):299–306.
71. 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.
72. 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.
  73. 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.
  74. 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.
  75. 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.
  76. 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.
  77. 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.
  78. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977 Nov;63(5):695–702.
  79. 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.
  80. 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.
  81. 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.
  82. 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.
  83. 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.
  84. 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.
  85. 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>
  86. 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.
  87. 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.
  88. 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.
  89. 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.
  90. 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.
91. 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.
  92. 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.
  93. 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.
  94. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 May;140(5):949–51.
  95. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. *Cancer*. 1982 Aug 15;50(4):752–4.
  96. 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.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. Honnorat J, Antoine J-C. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 May 4;2:22.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. 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.
  108. 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.
109. 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.
  110. 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.
  111. Wistuba II, Gazdar AF. Lung cancer preneoplasia. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:331–48.
  112. 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.
  113. 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.
  114. Lee JJ, Liu D, Lee JS, Kurie JM, Khuri FR, Iburguen 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.
  115. 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.
  116. 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.
  117. 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.
  118. 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.
  119. 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.
  120. 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.
  121. 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.
  122. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002 Jun;26(6):767–73.
  123. 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.
  124. Colby TV, Wistuba II, Gazdar A. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv Anat Pathol.* 1998 Jul;5(4):205–15.

125. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene*. 2002 Oct 21;21(48):7298–306.
126. Kerr KM. Pulmonary preinvasive neoplasia. *J Clin Pathol*. 2001 Apr;54(4):257–71.
127. 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.
128. Chapman AD, Kerr KM. The association between atypical adenomatous hyperplasia and primary lung cancer. *Br J Cancer*. 2000;83(5):632–6.
129. 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.
130. Detterbeck FC. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: An Evidence-based Guide for the Practicing Clinician*. W B Saunders Company; 2001. 480 p.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. Prakash UBS. A Better Bronchoscopic Technique to Obtain Diagnostic Tissue From Mediastinal Lymph Nodes. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2005;12(1):1–2.
138. Haponik EF, Aquino SL, Vining DJ. Virtual bronchoscopy. *Clin Chest Med*. 1999 Mar;20(1):201–17.
139. 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.
140. García 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.
141. 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.
142. Makris D, Gourgoulialis KI. Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy and Transbronchial Biopsy. *Chest*. 2008;133(3):829–30.

143. 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.
144. 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.
145. 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.
146. 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.
147. 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.
148. 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.
149. Quint LE. Multidisciplinary approach to thoracic tissue sampling. *Cancer Imaging*. 2010 Oct 4;10 Spec no A:S151–5.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. Garanina Z, Tzingilev D. Tumor markers — Diagnostic significance in lung cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29:S245.
154. 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.
155. Gould MK, Kuschner WG, Ryzak 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.
156. [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>
157. 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.
158. 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.
159. Maziak DE, Darling GE, Incelet 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.
160. 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.
  161. Herder GJM, Kramer H, Hoekstra OS, Smit EF, Pruim 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.
  162. 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.
  163. 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.
  164. 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.
  165. 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.
  166. 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.
  167. 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.
  168. 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.
  169. 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.
  170. 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.
  171. 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.
  172. 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.
  173. 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.
  174. 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.
175. 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.
  176. 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.
  177. 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.
  178. 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)
  179. 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.
  180. 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)
  181. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):175–80.
  182. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines for Patients®: Lung Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer 2018. 2017.
  183. 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.
  184. 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.
  185. 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.
  186. 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.
  187. 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.
  188. 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.
  189. 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.
  190. 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>

191. 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.
192. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193–203.
193. Temeck BK, Schafer PW, Saini N. Wedge Resection for Bronchogenic Carcinoma in High-Risk Patients. *South Med J*. 1992;85(11):1081–3.
194. 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.
195. 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.
196. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*. 2003 Dec;76(6):1782–8.
197. Kajatt EA. Cáncer de Pulmón [Internet]. Editorial Péru Offset. 2012 [cited 2018 Jul 25]. Available from: <http://www.fihu-agnostico.org.pe/revista/numeros/2013/ene-mar/50.html>
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. Paulson DL. Carcinoma in the Superior Pulmonary Sulcus. *Ann Thorac Surg*. 1979;28(1):3–4.
203. Shaw RR, Paulson DL, Kee JL. Treatment of the Superior Sulcus Tumor by Irradiation Followed by Resection. *Ann Surg*. 1961;154(1):29–40.
204. Dartevelle P. Anterior Transcervical Thoracic Approach for Apical Lung Cancer. *The Journal of the Japanese Association for Chest Surgery*. 1997;11(3):300–2.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. Grubišić-Āabo I, Grbac I, Periša N, Kovačić K, Jurman D, Janaček M. PREOPERATIVE PULMONARY EVALUATION OR PULMONARY AND EXTRAPULMONARY OPERATIONS. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2003;42(3). Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/22420>

209. Salati M, Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. *Curr Surg Rep*. 2016 Sep 20;4(11):37.
210. 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.
211. Evaluación preoperatoria del paciente neumópata. *Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español)*. 2014 Jan 1;64(1):22–34.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. 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.
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
  225. 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.
  226. 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.
  227. 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.
  228. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer*. 2000 Mar;27(3):145–57.
  229. 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.
  230. 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.
  231. 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.
  232. 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.
  233. 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.
  234. 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.
  235. 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.
  236. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias 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.
237. 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.
  238. Tanoue LT, Detterbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 Apr;9(4):413–23.
  239. 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.
  240. 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.
  241. 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.
  242. 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.
  243. 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.
  244. 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.
  245. 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.
  246. 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.
  247. 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.
  248. 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.
  249. Passlick B, Kubuschock B, Siemel 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.
  250. 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.

251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. 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.
255. 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.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002142.
260. 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.
261. 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.
262. 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.
263. 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.
264. Thomas M, Rube 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.
265. 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.

266. 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.
267. 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.
268. Wright G. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax*. 2006;61(7):597–603.
269. 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.
270. 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.
271. 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.
272. 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.
273. 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.
274. 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.
275. 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.
276. 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.
277. 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.
278. 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.
279. 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.
280. 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.

281. 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.
282. 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.
283. 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.
284. Daly BDT, Ebright 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.
285. 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.
286. 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.
287. 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.
288. 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.
289. 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.
290. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288–301.
291. 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.
292. 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.
293. 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.
294. Barlesi F, Gervais R, Lena H, Hureaux J, Berard H, Pailotin 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.
295. 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.
  296. Scagliotti GV. Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:S5–8.
  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. 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.
  299. 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.
  300. 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.
  301. 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.
  302. 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.
  303. 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.
  304. 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.
  305. Tartarone A, Romano G, Iodice G, Capobianco A, Cocco 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.
  306. 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.
  307. 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.
  308. 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.
309. 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.
  310. 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.
  311. 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.
  312. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, Smith AP, Saigi E, Aasebo U, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naïve patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2000 Mar;27(3):145–57.
  313. 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.
  314. 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.
  315. 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.
  316. 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.
  317. 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.
  318. Planchard D, Boyer M, Lee J-S, Dechaphunkul A, Cheema P, Takahashi T, et al. 1280 Osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with untreated EGFRm advanced NSCLC: FLAURA post-progression outcomes. *J Thorac Oncol.* 2018;13(4):S72–3.
  319. 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.
  320. 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.
  321. 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.
322. 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.
  323. 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.
  324. 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.
  325. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):683–4.
  326. 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>
  327. 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.
  328. 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.
  329. 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.
  330. 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.
  331. Fidias 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.
  332. 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.
  333. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3516–24.

334. Del Giglio LMAFMCWJDA. Meta-analysis of EGFR TKI as maintenance therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) [Internet]. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 [cited 2018 Jun 13]. Available from: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.e19081](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e19081)
335. 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.
336. 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.
337. 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.
338. 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.
339. 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.
340. 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.
341. 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.
342. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2002 May;3 Suppl 2:S23–8.
343. 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.
344. 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.
345. 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.
346. 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.
347. 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.
348. 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.
349. Hirsh V, Cadranel J, Cong XJ, Fairclough D, Finnen 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.
  350. 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.
  351. 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.
  352. 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.
  353. 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.
  354. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014 Jun 20;32(18):1902–8.
  355. Cromwell I, van der Hoek K, Malfair Taylor SC, Melosky B, Peacock S. Erlotinib or best supportive care for third-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a real-world cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer.* 2012 Jun;76(3):472–7.
  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. 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.
395. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182–91.
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 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)