

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

Actualización
2019

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATALOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: GPC-IMSS-030-19



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL
LIC. GERMÁN MARTÍNEZ CÁZARES

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
DR. JUAN MANUEL LIRA ROMERO

COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. EFRAÍN ARIZMENDI URIBE

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL EN SEGUNDO NIVEL
DR. RAÚL PEÑA VIVEROS

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA
LIC. JUAN PABLO VILLA BARRAGÁN

COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA
DRA. DULCE ALEJANDRA BALANDRÁN DUARTE

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD
DRA. ANA CAROLINA SEPULVEDA VILDOSOLA

COORDINACIÓN DE POLÍTICAS DE SALUD
DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
ENC. DRA. CAROLINA DEL CARMEN ORTEGA FRANCO

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
ENC. DR. CARLOS ALBERTO DURÁN MUÑOZ

COORDINACIÓN DE PLANEACIÓN EN SALUD
DR. JUAN LUIS GERARDO DURÁN ARENAS

UNIDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A LA SALUD
DR. ARTURO VINIEGRA OSORIO

COORDINACIÓN DE ATENCIÓN INTEGRAL A LA SALUD EN EL PRIMER NIVEL
DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINACIÓN DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA
DR. ROMEO SERGIO RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINACIÓN DE SALUD EN EL TRABAJO
ENC. DR. EDUARDO ROBLES PÉREZ

COORDINACIÓN DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS
DRA. CONCEPCIÓN GRAJALES MUÑOZ

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron que la información sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de interés y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas**. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; **2019** [fecha de consulta]. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

Actualización: **total**.

ISBN en trámite

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2019

COORDINACIÓN				
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Médico Internista y Geriatra	IMSS	Coordinador de Programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. Cd. de México.	Consejo Mexicano de Geriatria
AUTORÍA				
Dr. Emilio Murillo Ramírez	Oncología Médica	IMSS	Médico de Base. Hospital General Regional 110, Guadalajara Jalisco	Sociedad Mexicana de Oncología.
Dr. Francisco Javier Solorzano Tiscareño	Cirugía Oncológica	IMSS	Médico de Base. Hospital General de Zona 2, Hermosillo, Sonora.	Sociedad Mexicana de Oncología.
Dr. Iván Medina Mora	Médico Neumólogo	IMSS	Médico de Base. Hospital General Regional No. 72, Tlalnepantla, Estado de México.	Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.
Dr. Edgar Hiram Muñoz Miramontes	Radio-Oncología	IMSS	Médico de Base. UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Guadalajara, Jalisco.	Sociedad Mexicana de Radio-oncología.
VALIDACIÓN				
Protocolo de Búsqueda				
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Médico Familiar	IMSS	Coordinador de Programas Médicos. Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE. Cd. de México.	Consejo Mexicano de Medicina Familiar.
Guía de Práctica Clínica				
Dr. Tomás Daniel Pineda Razo	Médico Internista y Oncólogo Médico	IMSS	Médico de Base. UMAE, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Guadalajara, Jalisco	Consejo Mexicano de Medicina Interna.
Dra. Mayra Graciela Murillo Ramírez	Oncología Médica	IMSS	Médico de Base. HGR 180, Tlajomulco, Jalisco	Sociedad Mexicana de Oncología.

ÍNDICE

1.	Aspectos Generales	6
1.1.	Metodología.....	6
1.1.1.	<i>Clasificación.....</i>	<i>6</i>
1.2.	Actualización del año 2008 al 2019	7
1.3.	Introducción.....	8
1.4.	Justificación	10
1.5.	Objetivos	11
1.6.	Preguntas clínicas	12
2.	Evidencias y Recomendaciones.....	13
2.1.	Detección.....	14
2.2.	Diagnóstico	18
2.3.	Tratamiento.....	29
2.4.	Pronóstico	50
2.5.	Criterios de referencia y contra-referencia	51
3.	Anexos.....	53
3.1.	Diagramas de flujo.....	53
3.2.	Cuadros o figuras	56
3.3.	Listado de Recursos	61
3.3.1.	<i>Tabla de Medicamentos</i>	<i>61</i>
3.4.	Protocolo de Búsqueda.....	64
3.4.1.	<i>Búsqueda de Guías de Práctica Clínica</i>	<i>64</i>
3.4.2.	<i>Búsqueda de Revisiones Sistemáticas.....</i>	<i>64</i>
3.4.3.	<i>Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados</i>	<i>65</i>
3.4.4.	<i>Búsqueda de Estudios Observacionales</i>	<i>65</i>
3.4.5.	<i>Búsqueda de información complementaria</i>	<i>65</i>
3.5.	Escalas de Gradación	66
3.6.	Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave.....	70
4.	Glosario	72
5.	Bibliografía	75
6.	Agradecimientos.....	80
7.	Comité Académico.....	81

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

CATÁLOGO MAESTRO: GPC-IMSS-030-19	
Profesionales de la salud	Oncología, Cirugía Oncológica, Radioncología, Medicina Interna, Neumólogos, Cirugía General.
Clasificación de la enfermedad	CIE- 10: C34.X Tumor maligno pulmonar
Categoría de GPC	Niveles de atención de la enfermedad: Segundo y tercer nivel Diagnóstico y tamizaje, Tratamiento.
Usuarios potenciales	Médicos Especialistas, Médicos Generales, Médicos Familiares, Estudiantes.
Tipo de organización desarrolladora	Dependencia del Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Adultos 19 a 44 años, Mediana edad 45 a 65 años, Adultos mayores 65 a 79 años y Adultos Mayores de 80 y más años. Hombre, Mujer.
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Gobierno Federal, Instituto Mexicano del Seguro Social.
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: 89.0 Entrevista, consulta y evaluación diagnóstica. 89.03 Entrevista y evaluación descrita como global. 89.39 Otras mediciones y exámenes no quirúrgicos. 87.3 Radiografías de tejidos blandos del tórax, 87.31 Broncografía endotraqueal, 87.44 Radiografía torácica rutinaria 87.41 Tomografía axial computarizada del tórax, 89.65 Medición de gases en la sangre arterial sistémica, 33.20 Biopsia de pulmón por toracoscopia, Biopsia cerrada [endoscópica] de bronquio, Biopsia cerrada [con aguja] [percutánea] de pulmón, 33.28 Biopsia abierta de pulmón.
Impacto esperado en salud	Disminuir la morbi-mortalidad asociada a complicaciones derivadas del cáncer pulmonar de células no pequeñas Reducción de costos al estandarizar los procesos de diagnóstico y seguimiento. Mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas. Impactar favorablemente en el pronóstico y calidad de vida del adulto.
Metodología¹	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación, verificación y revisión Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: agosto/2018 Número de fuentes documentales utilizadas: 64. Guías seleccionadas: 15. Revisiones sistemáticas: 9. Ensayos clínicos: 10. Pruebas diagnósticas: 7. Estudios observacionales: 8. Otras fuentes seleccionadas: 15.
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda. Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la GPC por pares clínicos.
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Actualización	Año de publicación de la actualización: 2019. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta Guía, puede dirigir su correspondencia a la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, con domicilio en Durango No. 289 Piso 1A, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06700, teléfono 55533589.

1.2. Actualización del año 2008 al 2019

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título** de la guía:
 - Título desactualizado: **Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas**
 - Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas**
2. La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
 - **Promoción de la salud**
 - **Prevención**
 - **Diagnóstico**
 - **Tratamiento**
 - **Pronóstico**

1.3. Introducción

El cáncer de pulmón de células no pequeñas se define como la neoplasia maligna originada en el epitelio que recubre el aparato respiratorio (bronquios, bronquiolos y alveolos) y representa el 80% de todos los casos de cáncer de pulmón (*Travis WD, 2015*). Es la causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres en todo el mundo. En 2016 se le atribuyeron más de 158 mil muertes tan solo en los Estados Unidos, estos es más que la suma de las muertes debido a cáncer colorrectal, mama y próstata (*American Cancer Society, 2018*). En nuestro país, el cáncer de pulmón es la segunda causa de muerte por tumores malignos en hombres y la quinta en mujeres, así como la enfermedad más importante atribuible al tabaquismo. Se estima que para el año 2015 en México ocurrieron más de 11,800 defunciones por esta causa.

La Organización Mundial para la Salud divide al cáncer pulmonar en 2 clases basadas en su biología, tratamiento y pronóstico: cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y el cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP) (*Travis WD, 2015*). El CPCNP incluye 2 grandes tipos: el *no escamoso* (que incluye al adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y otros tipos celulares) y el *carcinoma de células escamosas* o epidermoide. El adenocarcinoma es el tipo de cáncer pulmonar más común y el más frecuente en no fumadores (*Howlader N, 2015*).

Reportes en Estados Unidos señalan una sobrevida a 5 años cercana al 5% con estadios clínicos III y prácticamente nulo (1%) para estadios IV. En estadios tempranos etapas I y II, la sobrevida oscila del 61 al 34% respectivamente. Se estima que en 2018 se presentarán 234,000 nuevos casos y 154,000 muertes por esta causa, solo 18% de éstos pacientes sobrevivirán 5 años después del diagnóstico (*Ettinger DS, 2018*). La mayoría de los carcinomas de pulmón se diagnostican en etapas avanzadas, lo que confiere un pronóstico desfavorable, por tanto, la necesidad de diagnosticarlo en etapas tempranas y potencialmente curables parece obvia. El tratamiento curativo de elección es la cirugía, sin embargo, la mayoría de los pacientes han sido fumadores y tienen afección cardíaca o pulmonar, lo que hace que la cirugía amplia y las terapias multimodales agresivas no sean una opción viable. Solo un 25% de los pacientes son candidatos a intervención quirúrgica debido a la existencia subyacente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o bien por la propia diseminación de la neoplasia. Es por ello, que los avances recientes se basan en el diagnóstico oportuno, técnicas diagnósticas y terapéuticas de mínima invasión, así como en nuevas estrategias en el tratamiento de radioterapia, terapia blanco e inmunoterapia.

El principal factor de riesgo para cáncer de pulmón es el consumo del tabaco y se espera continúe el incremento en la mortalidad por este cáncer debido al incremento creciente de esta adicción en el mundo, con el subsecuente impacto económico y social (*Detterbeck FC, 2013*). El fumar expone a químicos carcinógenos como nitrosaminas y benzopirenos. El riesgo para cáncer de pulmón se incrementa en relación con el número de cajetillas consumidas por día y el número de años que se fuma (paquetes/año). Otros factores de riesgo incluyen historia familiar por cáncer, exposición a otros carcinógenos como asbesto o metales pesados, contaminación ambiental, exposición a biomasa, susceptibilidad genética, predisposición a desarrollar fibrosis pulmonar de tipo neumoconiosis, fibrosis pulmonar idiopática y esclerosis sistémica (aunque estos solo se asocian al 3-4% de los casos). Aproximadamente del 85-90% de casos de cáncer de pulmón de células no

pequeñas se encuentra asociado al tabaquismo (*Ettinger DS, 2018*). Asimismo el dejar de fumar después del diagnóstico de cáncer en etapas tempranas, puede mejorar el pronóstico, así lo confirma un metanálisis de 9 estudios donde la tasa de supervivencia a 5 años fue de 33% en los que siguieron fumando contra un 70% de aquellos que dejaron de fumar (*Parson A, 2010*).

El cáncer de pulmón suele ser insidioso y no producir síntomas hasta que la enfermedad está muy avanzada. En 7-10% de los casos se diagnostican de manera incidental en pacientes asintomáticos, cuando se realiza una radiografía de tórax por otras razones. Los síntomas más comunes de esta enfermedad son tos, disnea, pérdida de peso y dolor torácico ya que quienes los presentan suelen además padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), misma que se considera un factor de riesgo independiente para cáncer pulmonar, puesto que el fenotipo enfisematoso es el más asociado a la presencia de cáncer de pulmón de células no pequeñas (*Álvarez FV, 2016*).

1.4. Justificación

La elaboración de la presente guía de práctica clínica obedece a la alta tasa de mortalidad de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (en México es la segunda causa de muerte en hombres y la octava en mujeres por tumores malignos) y a su fuerte asociación con el hábito del tabaco (90% de los pacientes fuman o fumaron), así como a los esfuerzos por reducir el consumo y exposición a este. Este tipo de cáncer se ha incrementado en los últimos años a nivel mundial, sin embargo, no se ha impactado mucho en la sobrevida de estos pacientes.

Dado a la alta prevalencia y el impacto en la morbilidad y mortalidad por el retraso en el diagnóstico, es necesario identificar a los grupos de población con base a factores de riesgo y cuadro clínico, con el objeto de establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno y así impactar en la sobrevida y calidad de vida.

Esta guía es un esfuerzo por dar a conocer los medios diagnósticos y la terapéutica a utilizar en aquellos pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, así como en aquellos con factores de riesgo, establecer una detección oportuna y mejorar su pronóstico. Unificando los criterios se deberá buscar implementar procedimientos estandarizados basados en información sustentada (*Ettinger DS, 2018*).

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo o tercer nivel** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Describir las intervenciones que han demostrado reducir o prevenir la presentación de cáncer de pulmón.**
- **Determinar la importancia de la clasificación y etapificación del cáncer de pulmón con el fin de establecer su pronóstico y tratamiento.**
- **Enunciar cuales son los estudios de laboratorio, gabinete o histopatológicos con mayor sensibilidad y especificidad para apoyar el diagnóstico.**
- **Establecer cuál es la modalidad de tratamiento o combinación de estas con mejor evidencia según la etapa en la que se establece el diagnóstico y/o progresión del cáncer.**
- **Mencionar las acciones recomendadas en el seguimiento de los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.**
- **Establecer los criterios de referencia y contrarreferencia en el paciente con cáncer pulmonar de células no pequeñas**

Lo anterior favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

1. ¿Qué intervenciones han demostrado reducir o prevenir la presentación de cáncer de pulmón?
2. ¿Qué características o factores de riesgo deben tener los adultos para realizar una TAC de tórax de baja resolución en el escrutinio de cáncer de pulmón?
3. ¿Cuáles son los signos y síntomas de mayor prevalencia que hacen sospechar del diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas?

En adultos con alta sospecha de cáncer pulmonar,

4. ¿Cómo se clasifica y etapifica con el fin de establecer su pronóstico y tratamiento?
5. ¿Qué estudios de gabinete presentan mayor sensibilidad y especificidad para la estadificación?
6. ¿Cuál es el abordaje de elección para realizar la biopsia diagnóstica de acuerdo a la localización del tumor que se asocia a menor morbilidad del procedimiento?

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas:

7. ¿Son de utilidad los marcadores tumorales en el diagnóstico?
8. ¿Cuáles son las patologías con las que se debe de hacer diagnóstico diferencial con el objetivo de enfocar el tratamiento de manera oportuna?
9. ¿Es de utilidad la evaluación patológica de acuerdo al tipo de tratamiento con quimioterapia?
10. ¿Cuál es el tratamiento más útil en cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP) en etapas tempranas (Enfermedad resecable)?
11. ¿Qué procedimientos quirúrgicos han demostrado mejorar la sobrevida y calidad de vida en etapas clínicas tempranas (I, II y IIIA resecable)?
12. ¿Qué pacientes se benefician del tratamiento adyuvante después de una resección completa?
13. ¿Cuál esquema quimioterapéutico es de mayor utilidad en la adyuvancia?
14. ¿Cuál es la indicación de quimio-radioterapia en enfermedad no resecable etapa clínica III que mejora sobrevida y periodo libre de recurrencia?
15. ¿Qué esquemas de radioterapia son útiles para mejorar sobrevida en etapa clínica III?
16. ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento oncológico que mejora la sobrevida y calidad de vida en enfermedad metastásica?
17. ¿Qué pacientes se benefician de recibir segundas líneas de quimioterapia?
18. ¿En qué pacientes se puede ofrecer tratamiento de mantenimiento con quimioterapia?
19. ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia que mejoran sobrevida y calidad de vida en estadio clínico IV?
20. ¿Cuáles son los efectos secundarios agudos y crónicos de radioterapia más frecuentes?
21. ¿Cuáles son las indicaciones para procedimientos quirúrgicos en etapa clínica IV que mejoran calidad de vida?
22. ¿Cuál es el beneficio de la atención de un equipo de cuidados paliativos?
23. ¿Cuál es el pronóstico en los diferentes estadios de la enfermedad?
24. ¿Cuáles son las acciones recomendadas en el seguimiento en los diferentes estadios de la enfermedad?
25. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contra-referencia?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): **NICE, SIGN, IDSA, ACCP, NCCN, GRADE**.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia




Recomendación



Punto de buena práctica



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio de serie de casos realizado por Delahaye en 2003, se evaluó la utilidad del ultrasonido prenatal para el diagnóstico temprano de craneosinostosis en fetos con factores de riesgo, determinado por la disminución del espacio de las suturas craneales; se documentó una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% para el ultrasonido.	MUY BAJA ⊕○○○ GRADE <i>Delahaye S, 2003</i>

2.1. Detección




¿Qué intervenciones han demostrado reducir o prevenir la presentación de cáncer de pulmón?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	El tabaquismo está asociado en el 90% de los casos de cáncer de pulmón, siendo éste, un factor etimológico ampliamente estudiado.	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
	Se ha descrito que la incidencia de cáncer de pulmón de células no pequeñas es entre 2 y 5 veces superior en los pacientes fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderado a grave que en la población de fumadores sin esta enfermedad.	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
	El EPOC (principalmente de tipo enfisematoso) es asociado al desarrollo de cáncer de pulmón, la incidencia de cáncer de pulmón y EPOC han disminuido en respuesta al cese del tabaquismo, aunque permanecen aún elevadas en exfumadores al compararse con los que nunca han fumado.	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
	Datos obtenidos de las Encuestas Nacionales de Salud de los Estados Unidos realizados a sobrevivientes de cáncer muestran que aproximadamente el 64% de los pacientes continúan fumando posterior a su diagnóstico.	3 NICE <i>Shields PG, 2016</i>
	Aunque los pacientes que fuman pueden creer que dejar de fumar es inútil después del diagnóstico de cáncer, existen beneficios comprobados para dejar de fumar para la cohorte de pacientes en quienes el tratamiento de como resultado una supervivencia prolongada. Dejar de fumar puede reducir el riesgo relativo de muerte en un 45% (HR=0.55, IC 95%, 0.38-0.79).	2+ NICE <i>Chen J, 2009</i>
	Una revisión sistemática de ensayos clínicos y estudios observacionales, demostró que el continuar con el tabaquismo a pesar del diagnóstico de cáncer pulmonar empeora todos los resultados. <ul style="list-style-type: none"> • Incremento en todas las causas de mortalidad (HR=2.94, IC 95%, 1.15-7.54). • Recurrencia (HR=1.86, IC 95%, 1.01-3.41). • Desarrollo de un segundo tumor primario (HR=4.31, IC 95%, 1.09-16.9). 	1+ NICE <i>Parsons A, 2010</i>



	Aunque más del 68.8% de los pacientes fumadores en los Estados Unidos expresaron su deseo de suspensión de tabaquismo y 52.5% reportó un intento dentro del año anterior, solo 6.2% reportaron cesación tabáquica.	3 NICE <i>Shields PG, 2016</i>
	En un modelo dinámico de tablas de supervivencia con los datos obtenidos de una revisión sistemática, se estimó que la supervivencia a 5 años en pacientes con CPCNP es etapas tempranas que no dejaron de fumar fue de 33%, mientras que aquéllos que dejaron de fumar fue de 70%.	1+ NICE <i>Parsons A, 2010</i>
	Se debe advertir a todos los pacientes fumadores o si existe sospecha de diagnóstico de cáncer de pulmón, sobre dejar el hábito tabáquico, y explicar los beneficios sobre eliminar el tabaquismo.	B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Se deberá informar al paciente que el tabaquismo aumenta el riesgo de complicaciones pulmonares.	B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	En análisis de pacientes fumadores activos, recientemente diagnosticados con cáncer, la consejería sobre cesación tabáquica por profesionales de la salud fue proporcionada sólo al 52% de los pacientes en el año previo.	3 NICE <i>Shields PG, 2016</i>
	En los fumadores actuales con enfermedad pulmonar relacionada con el tabaquismo, se recomienda proporcionar intervenciones intensivas para dejar de fumar.	1B ACCP <i>Detterbeck FC, 2013</i>
	Se recomienda que todos los pacientes además del tabaquismo discontinúen el uso de todos los productos combustibles incluyendo marihuana, pipas de tabaco y quema de productos de biomasa (como el de leña, aún usado en nuestro país).	D NICE <i>Shields PG, 2016</i>
	Se recomienda incorporar programas de deshabituación al tabaquismo para disminuir el costo-efectividad, mejorando los programas de detección oportuna.	2C ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
	En caso de no contar con los conocimientos sobre evaluación, consejería y tratamiento multimodal de cesación tabáquica, incluyendo terapia cognitivo-conductual, y farmacológica (como terapias de remplazo de nicotina), enviar a los pacientes al servicio de neumología o en su defecto, a clínicas de tabaquismo y/o de control de adicciones.	Punto de buena práctica

	<p>La idea de que un agente que pueda prevenir la progresión a un cáncer invasor en individuos con alto riesgo es atractiva, desafortunadamente, diferentes estudios clínicos aleatorizados controlados y otros con menor rigor metodológico han descartado que la posibilidad de un agente quimioprolifático sea útil en la actualidad, de hecho, algunos han resultado perjudiciales.</p>	<p>3 NICE <i>Detterbeck FC, 2013</i></p>
	<p>Para pacientes con alto riesgo de padecer cáncer pulmonar, no se recomiendan los siguientes agentes como tratamientos preventivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-carotenos. • Vitamina E. • Retinoides. • N acetilcisteína. • Isotretinoína. • Aspirina. • Inhibidores de la ciclooxigenasa (celecoxib). • Esteroides inhalados. • Pioglitazona. • Analogos de prostaciclina (iloprost). 	<p>1 B ACCP <i>Detterbeck FC, 2013</i></p>

¿Qué características o factores de riesgo deben tener los adultos para realizar una TAC de tórax de baja dosis en el escrutinio de cáncer de pulmón?




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Los hallazgos en la comparación entre el uso de la radiografía de tórax con la tomografía (TAC) de tórax de baja dosis, en pacientes con índices tabáquicos de entre 15 y 30 paquetes de cigarrillos año, fue la reducción de un 20% de la mortalidad relacionada a la detección oportuna del cáncer de pulmón de células no pequeñas.</p> <p>3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>La definición de riesgo no está aún bien definida, las comparaciones entre las poblaciones de riesgo incluyen edades entre 55 y 74 años con al menos 30 paquetes año de tabaquismo y un periodo de abstinencia menor de 15 años.</p> <p>3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda el uso de un protocolo basado en tomografías de tórax de baja dosis anual como herramienta en la detección oportuna de los pacientes con un índice tabáquico igual o mayores a 30 cajetillas/año, con una edad entre 55 y 74 años.</p> <p>1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i> 2B GRADE <i>Mazzone PJ, 2018</i></p>








	<p>Es deseable en todos los pacientes que fuman, calcular el nivel de exposición al tabaco durante la vida del paciente mediante el índice tabáquico (índice paquetes/año o carga tabáquica), que es el riesgo que tiene el paciente de contraer una enfermedad relacionada con el consumo de tabaco, entre mayor es el número, mayor es el riesgo.</p> <p>Se calcula multiplicando el número de cigarrillos fumados en un día por el número de años que se lleva fumando esa cantidad y se divide entre 20 (número de cigarros en una cajetilla).</p> <p>Por ejemplo, un paciente que fuma 20 cigarrillos al día durante 10 años y posteriormente aumenta su consumo a 30 cigarrillos al día durante 15 años:</p> $(20 \times 10/20) + (30 \times 15/20) = 10 + 22.5 = 32.5 \text{ paquetes/año}$	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>Se recomienda incorporar programas de deshabituación al tabaquismo para disminuir el costo-efectividad, mejorando los programas de detección oportuna.</p>	<p>2C ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>Aunque las características clínicas y radiográficas no pueden distinguir eficazmente entre nódulos benignos y malignos en la mayoría de los individuos, es importante estimar la probabilidad clínica de malignidad previo a indicar un estudio de imagen.</p>	<p>3 NICE <i>Gould MK, 2013</i></p>
	<p>Una probabilidad de malignidad baja (<5 %) en un nódulo sólido indeterminado >8 mm se define por los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente joven. • Bajo consumo tabáquico. • Nódulo de tamaño pequeño. • Márgenes regulares. • De localización no superior. • Resolución completa o casi completa. • Disminución progresiva o persistente de su tamaño. • Sin crecimiento en los últimos 2 años (Nódulos sólidos). • Sin crecimiento en los últimos 3-5 años (Nódulos subsólidos). 	<p>3 NICE <i>Gould MK, 2013</i></p>
	<p>Una probabilidad de malignidad alta (>65 %) en un nódulo sólido indeterminado >8 mm se define por los siguientes factores:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada. • Alto consumo tabáquico. • Historia de cáncer previa. • Nódulo de gran tamaño. 	<p>3 NICE <i>Gould MK, 2013</i></p>








	<ul style="list-style-type: none"> Nódulo con márgenes irregulares o espiculados. Localización en lóbulos superiores. Evidencia de crecimiento de la lesión en estudios de imagen (Ver algoritmo 1). 	
	Los pacientes con un nódulo indeterminado (no puede ser determinado como benigno o maligno) que es visible en la radiografía de tórax, es recomendable revisar sus estudios radiográficos previos y realizar una TAC de tórax (preferentemente con cortes finos a través del nódulo) para ayudar a la caracterización del nódulo.	1C ACCP <i>Gould MK, 2013</i>
	Los pacientes con un nódulo sólido o indeterminado, que mide >8 mm deberá estimarse la probabilidad de malignidad, revisar sus estudios previos, y en aquellos con probabilidad de malignidad baja, que no incrementan >15 HUs posterior a la aplicación de medio de contraste se sugiere seguimiento con TAC seriadas a los 3 a 6 meses, 9 a 12 meses y 18 a 24 meses, usando técnica de TAC de cortes finos, no contrastadas y de baja dosis.	2C ACCP <i>Gould MK, 2013</i>

2.2. Diagnóstico

¿Cuáles son los signos y síntomas de mayor prevalencia que hacen sospechar del diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El cáncer pulmonar a menudo es insidioso y no produce síntomas hasta que la enfermedad es avanzada. En aproximadamente 7-10% de los casos, el cáncer pulmonar se diagnostica en pacientes asintomáticos cuando se realiza una radiografía de tórax por otras razones, revela la enfermedad.	3 NICE <i>Tan WW, 2018</i>
	Al momento del diagnóstico inicial, el 20% de los pacientes tienen enfermedad localizada, el 25% tienen metástasis regionales y el 55% tienen ya una propagación a distancia de la enfermedad.	3 NICE <i>Tan WW, 2018</i>
	Los signos y síntomas de los cánceres pulmonares son debidos a: <ul style="list-style-type: none"> Tumor primario. Diseminación locorregional. Enfermedad metastásica. Producción de hormonas ectópicas. (Ver anexo 3.2, Cuadro 1).	3 NICE <i>Spiro SG, 2007</i>

	Los signos y síntomas que se presentan en cáncer pulmonar son variables: síntomas locales, regionales, metastásicos y manifestaciones de síndromes paraneoplásicos. Por lo que se requiere de un interrogatorio dirigido, una exploración física completa y la correlación clínica con exámenes de gabinete orientados a la sospecha diagnóstica (Ver anexo 3.2, Cuadro 1).	D NICE <i>Tan WW, 2018</i>
	La tos es el síntoma de presentación más común en el cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen disnea, dolor torácico y hemoptisis. La hemoptisis es un síntoma que predice una presentación más rápida.	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
	Los signos y síntomas de debut más frecuentes son: <ul style="list-style-type: none"> • Tos (8-75%). • Dolor torácico (20-49%). • Disnea (3-60%). • Hemoptisis o expectoración hemoptoica (6-35%). • Astenia (0-10%). • Pérdida de peso (0-68%). • Anorexia (0-20%). • Acropaquía (0-20%). • Fiebre (0-20%). 	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
	La presencia de hemoptisis confiere un valor predictivo positivo (VPP) elevado, es de 8.4% en adultos de 55 años o menos y se incrementa a 20.4% en los mayores de 85 años. El valor predictivo positivo para tos, dolor torácico, disnea y síntomas generales es bajo, (0.4-1.1%).	2++ NICE <i>Huggenberger IK, 2015</i>
	En el análisis multivariado al combinar dos variables relacionadas (signo o síntoma) se obtiene un mayor VPP: <ul style="list-style-type: none"> • Hemoptisis y pérdida de peso: VPP 9.2%. • Hemoptisis e hiporexia: VPP >10%. • Hemoptisis y trombocitosis: VPP >10%. • Hemoptisis y espirometría anormal: VPP >10%. 	2+ NICE <i>Hamilton W, 2005</i>
	La presencia de hemoptisis en edad avanzada (75 a 84 años) tiene un VPP de 17.1%.	2+ NICE <i>Jones R, 2007</i>
	La presentación de los síntomas depende de la localización del tumor primario que puede ser central o periférico. <ul style="list-style-type: none"> • Los tumores centrales, generalmente carcinoma de células escamosas, producen tos, disnea, atelectasia, neumonía post-obstructiva, sibilancias y hemoptisis. • Los tumores periféricos, generalmente adenocarcinomas o carcinomas de células grandes, pueden causar síntomas debido al derrame pleural y 	3 NICE <i>Spiro SG, 2007</i> <i>Tan WW, 2018</i>










	<p>dolor severo como resultado de la infiltración a la pleura parietal y pared torácica.</p> <ul style="list-style-type: none"> Debido a la localización periférica de los adenocarcinomas, pueden no llamar la atención hasta que hayan producido metástasis extratorácicas como diseminación ósea o intracraneal. 	
	Debido a la localización periférica de los adenocarcinomas, pueden no llamar la atención hasta que hayan producido metástasis extratorácicas como diseminación ósea o intracraneal.	<p>3 NICE</p> <p><i>Spiro SG, 2007</i> <i>Tan WW, 2018</i></p>
	Un tumor de <i>Pancoast</i> es un tumor del <i>sulcus</i> superior (región apical torácica) que afecta estructura de la pared torácica apical al nivel de la primera costilla o superior, pero que no necesariamente tiene síndrome de Horner o dolor irradiado hacia el brazo. Frecuentemente invade el plexo braquial, vasos subclavios, o la médula.	<p>3 NICE</p> <p><i>Kozower BD, 2013</i></p>
	Los tumores de Pancoast en su mayoría son tumores de células no pequeñas (> 95%).	<p>3 NICE</p> <p><i>Kozower BD, 2013</i></p>
	La mayoría de los pacientes con tumores del <i>sulcus</i> superior se presentan con dolor de hombro o de pared torácica. Estos tumores pueden invadir plexos braquiales bajos (C8-T1) y presentarse con dolor radicular o hallazgos neurológicos de la región ulnar de la mano; siendo el edema de la mano un signo de compresión subclavia o compresión venosa braquiocefálica.	<p>3 NICE</p> <p><i>Kozower BD, 2013</i></p>
	El síndrome de Claude-Bernard-Horner que se presenta por invasión del ganglio estrellado lo constituye la presencia de ptosis, miosis, endoftalmos y anhidrosis del lado ipsilateral de la cara.	<p>3 NICE</p> <p><i>Marulli G, 2016</i></p>
	Ante la sospecha clínica de un cáncer de pulmón, el paciente debe remitirse de forma rápida al especialista, ser incluido en un proceso de diagnóstico rápido y valorado por un equipo multidisciplinario.	<p>2C ACCP</p> <p><i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	Ante la sospecha de un cáncer de pulmón, por antecedentes de riesgo y sintomatología, se recomienda realizar una radiografía de tórax y remitir al especialista para complementar su estudio diagnóstico y tratamiento indicado.	Punto de buena práctica

En adultos con alta sospecha de cáncer pulmonar, ¿Cómo se clasifica y etapifica con el fin de establecer su pronóstico y tratamiento?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El diagnóstico anátomo-patológico de los tumores pulmonares se hace de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su edición 2015.	3 NICE <i>Travis W, 2015</i>
E	El sistema de estadificación del cáncer de pulmón basado en la Clasificación Tumor, Nódulo y Metástasis (TNM) del <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> , en su 8ª edición, ha sido revisada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (siglas en inglés IASLC), y se considera es el adecuado para el estudio, clasificación, tratamiento y pronóstico del cáncer de pulmón basado en estudios epidemiológicos de sobrevida.	3 NICE <i>Ettinger D, 2018</i> <i>AJCC, 2016</i>
E	El sistema de estadificación TNM de la AJCC es el indicador pronóstico más importante para evaluar la extensión del cáncer pulmonar. Toma en cuenta el grado de diseminación del tumor primario (T), el grado de afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis (M). (Ver anexo 3.2, Cuadro 2).	3 NICE <i>Ettinger D, 2018</i> <i>AJCC, 2016</i>
R	En los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón se recomienda efectuar una cuidadosa evaluación clínica que permita establecer un estadio TNM inicial (Ver Anexo 3.2, Cuadro 2).	IB ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
E	La AJCC utiliza una subdivisión adicional basada en el sistema de estadificación TNM. Comprende 4 estadios o etapas clínicas con implicaciones útiles en el pronóstico y el tratamiento (Ver Anexo 3.2, Cuadro 3A y 3B).	3 NICE <i>AJCC, 2016</i>
R	Se recomienda utilizar la estadificación en etapas clínicas de acuerdo a la TNM de la AJCC con el fin de estandarizar el tratamiento y el pronóstico del cáncer pulmonar de células no pequeñas.	D NICE <i>AJCC, 2016</i>
R	En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas se recomienda la diferenciación entre adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, incluso en biopsias de tamaño pequeño o material de citología.	IB ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>

En adultos con alta sospecha de cáncer pulmonar, ¿Qué estudios de gabinete presentan mayor sensibilidad y especificidad para la estadificación?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="186 443 332 579">E</div> <p>Debido a la importancia del diagnóstico preciso y la estadificación, los pacientes con cáncer de pulmón requieren de un abordaje completo con el fin de evaluar la extensión de la enfermedad.</p>	<p>3 NICE <i>Postmus PE, 2017</i></p>
<div data-bbox="186 821 332 957">R</div> <p>Dentro de la estrategia diagnóstica, se recomienda realizar los siguientes estudios (se requiere individualizar cada caso):</p> <ul style="list-style-type: none"> • General: historia clínica, exploración física, evaluación de comorbilidades y capacidad funcional. • Imagen: Radiografía de tórax, TAC de tórax, tomografía por emisión de positrones (PET-CT) de tórax o resonancia magnética de cerebro. • Laboratorio: Biometría hemática, función renal, enzimas hepáticas y metabolismo óseo. • Función cardio-pulmonar: Electrocardiograma, Espirometría, Dlco (capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono). • Obtención de tejido: Broncoscopía, ultrasonido endoscópico bronquial (EBUS), biopsia guiada por TAC. 	<p>D NICE <i>Postmus PE, 2017</i></p>
<div data-bbox="186 1192 332 1329">R</div> <p>Una radiografía de tórax debe ser realizada en todos los pacientes que son estudiados por sospecha de cáncer pulmonar.</p>	<p>D SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
<div data-bbox="186 1360 332 1497">E</div> <p>La información obtenida de estas pruebas puede ser útil para dirigir pruebas adicionales, tales como estudios de imagen o procedimientos invasivos como mediastinoscopía o PET-CT.</p>	<p>3 NICE <i>Tan WW, 2018</i></p>
<div data-bbox="186 1566 332 1703">E</div> <p>En presencia de un nódulo pulmonar solitario, la tomografía axial computada (TAC) de alta definición del tórax presenta una sensibilidad del 98% con una especificidad del 23%, VPP 64% y valor predictivo negativo VPN del 91%, con una precisión diagnóstica del 87% para el diagnóstico de cáncer de pulmón.</p>	<p>2+ NICE <i>Harders S, 2011</i></p>
<div data-bbox="186 1776 332 1913">R</div> <p>Se recomienda realizar tomografía contrastada de tórax y abdomen en todos los pacientes con sospecha de cáncer pulmonar, independiente de los resultados de la radiografía de tórax.</p>	<p>B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>

	<p>Los signos radiológicos de la TAC relacionados más frecuentemente con el origen maligno de un nódulo pulmonar son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Márgenes espiculados (<i>hazard ratio</i> (HR):5.5). • Retracción pleural (HR:1.9). • Signo de captación vascular de contraste (HR:1.7). 	<p>2+ NICE <i>Harders S, 2011</i></p>
	<p>En caso de un nódulo pulmonar sospechoso (mayor de 8 mm) diagnosticado por radiografía de tórax, se recomienda realizar una TAC de alta resolución para ayudar a la caracterización de la lesión.</p>	<p>1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i></p>
	<p>En todos los pacientes con un nódulo pulmonar sospechoso (mayor de 8 mm) por radiografía de tórax y/o TAC se recomienda la revisión de todo su historial de pruebas de imagen.</p>	<p>1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i></p>
	<p>La resonancia magnética nuclear (RMN) solo es útil en los tumores del <i>sulcus</i> (vértice) superior, para identificar afección mediastinal, vasos sanguíneos y plexo cervical.</p>	<p>2++ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>La RMN no está indicada en pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), solo se recomendaría para la evaluación quirúrgica de los T4 N1 potencialmente resecables del <i>sulcus</i> superior.</p>	<p>B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>La TAC es el método de detección para metástasis a sistema nervioso central (SNC) comúnmente usado. La RMN contrastada supera a la TAC para la detección de metástasis a SNC.</p>	<p>2+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>En etapas clínicas tempranas (I-II) no existe beneficio en el uso rutinario de la TAC o RMN para la detección de metástasis a SNC.</p>	<p>C SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>Para pacientes con diagnóstico de CPCNP con N2, y en protocolo para tratamiento Quimio-radioterapia (QT/RT) radical se recomienda la TAC o RMN (de contar con acceso a este estudios) para descartar enfermedad metastásica cerebral asintomática.</p>	<p>Punto de buena practica</p>
	<p>La PET-CT con 18-FDG como marcador y el <i>Standart uptake value</i> (SUV) es una herramienta importante en el diagnóstico y planificación del tratamiento en el CPCNP.</p>	<p>3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i></p>

E	En el nódulo pulmonar solitario sospechoso mayor de 8 mm, la PET-CT tiene una sensibilidad del 97%, una especificidad del 85%, un VPP del 88.4%, un valor predictivo negativo (VPN) del 94.8% y una precisión diagnóstica del 93%.	2+ NICE <i>Opoka L, 2014</i>
E	La PET-CT modifica la indicación terapéutica hasta en un 24% de las ocasiones, evita toracotomías no curativas en un 5.2% y modifica el abordaje terapéutico en 40% de los candidatos a Quimio-radioterapia (QT/RT) radical.	2+ NICE <i>Taus A, 2013</i>



En adultos con alta sospecha de cáncer pulmonar, ¿Cuál es el abordaje de elección para realizar la biopsia diagnóstica de acuerdo a la localización del tumor que se asocia a menor morbilidad del procedimiento?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	La citología de esputo es un método sencillo no invasivo, pero con sensibilidad variable dependiendo del procesamiento y características del tumor. Con sensibilidad comprendida entre 42 y 97%, y una especificidad de entre 68 y 100%.	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
R	La citología es un método útil para el diagnóstico como método no invasivo, ante un resultado negativo, se deberá continuar con otras pruebas de diagnóstico invasivas.	1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
E	La precisión diagnóstica del lavado bronquial y citología por broncoscopia se incrementa de forma considerable con el uso de la punción transbronquial a ciegas o apoyados en el uso de <i>ultrasonido endobronquial</i> (EBUS por sus siglas en inglés) o <i>ultrasonido endoscópico</i> (EUS por sus siglas en inglés).	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
E	La broncoscopia flexible tiene una buena sensibilidad (83-88%) para lesiones centrales, como procedimiento único, es el estudio de mayor confiabilidad	2++ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
R	La broncoscopia es la prueba recomendada para obtener una muestra diagnóstica por biopsia de cualquier lesión visible, para el análisis patológico en tumores centralmente localizados en estadios I- III.	III A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
E	El uso de técnicas broncoscópicas avanzadas (USG endobronquial o EBUS) deben considerarse con tumores donde la toma de muestras con los métodos tradicionales han fallado para proveer de material diagnóstico adecuado.	D SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>



E	El EBUS comparado con mediastinoscopía ofrece una sensibilidad, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica del 81%, 91% y 90% contra 79%, 90% y 93% respectivamente.	1+ NICE <i>Yasufuku K, 2011</i>
E	La primera línea de elección para el diagnóstico patológico confirmatorio de nódulos sospechosos es la biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido endoscópico (EUS) o endoscópico bronquial o (EBUS por sus siglas en inglés <i>Endoscopic Bronchial Ultrasound</i>).	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
R	Ante la sospecha de cáncer de pulmón con enfermedad central y/o mediastinal, está indicada la confirmación citohistológica, con los métodos menos invasivos y más seguros (p. ej., los endoscópicos).	1A ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
R	Si el EUS o EBUS no revelan afección ganglionar en caso de alta sospecha clínica, se deberá indicar realizar una mediastinoscopía.	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
E	La mediastinoscopía es la prueba con el valor predictivo negativo más alto para descartar la enfermedad en ganglios linfáticos.	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
R	En pacientes con ganglios aumentados de tamaño sin evidencia de metástasis a distancia, se recomienda la estadificación ganglionar invasiva (mediastinoscopía).	1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
R	La estadificación mediastínica invasiva (mediastinoscopía/videomediastinoscopía) no es necesaria, en pacientes con estadios clínico temprano IA, sin crecimientos ganglionares y que en caso de tener acceso al PET-CT no exista captación ganglionar mediastínica.	1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
R	La mediastinoscopía/videomediastinoscopía se indicará si los resultados con técnicas menos invasivas no son accesibles, valorables o satisfactorios.	1B ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
E	En presencia de derrame pleural maligno, la citología del líquido pleural es un método con sensibilidad que va desde 40% hasta 87%. Cuando una citología es negativa, y la sospecha sobre el derrame pleural persiste, la biopsia pleural es una herramienta útil.	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>

E	Cuando en un derrame pleural la examinación citológica falla en confirmar malignidad a través de la aspiración del líquido (toracocentesis), tanto la biopsia guiada como la toracoscopía son igualmente efectivas y con porcentajes diagnósticos similares (87.5-94.1%)	2++ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
R	En pacientes con sospecha de cáncer de pulmón y derrame pleural en los que la citología del líquido pleural es negativa, se recomienda la realización de una biopsia pleural con aguja o por otros medios como la pleurosocopia o VATS (cirugía toracoscópica videosistida) o toracotomía.	1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
E	La biopsia pleural por toracoscopía o toracotomía ofrece una sensibilidad de 63% y especificidad de 100%.	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
E	La biopsia percutánea con aguja fina es altamente sensible (88-92%) para diagnóstico de cáncer pulmonar, sobre todo para lesiones periféricas, ya sea guiada por estudios de imagen (TAC, Ultrasonido, fluoroscopia) o a ciegas.	2++ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
E	En los pacientes con tumor pulmonar periférico en contacto pleura, son susceptibles de punción bajo guía ecográfica (ultrasonido), con una sensibilidad de 97% y especificidad de 96%.	2+ NICE <i>Liao W, 2000</i>
E	La posibilidad de visualizar la punta de la aguja permite puncionar nódulos a partir de 1 cm y evitar zonas de necrosis o acceder a localizaciones complejas.	3 NICE <i>Vollmer I, 2010</i>
E	En general, la punción de lesiones pulmonares periféricas mediante guía de ultrasonido es una técnica segura. Tiene una tasa de complicaciones del 1-2% (neumotórax y la hemoptisis), la mayoría auto-limitadas, incluso equiparada a la biopsia guiada por TAC.	3 NICE <i>Vollmer I, 2010</i>
R	Para los tumores de pulmón con contacto a la pared torácica, que permitan un acceso percutáneo, se recomienda la aspiración con aguja fina o aguja de corte, guiado por estudios de imagen, principalmente ultrasonografía.	D NICE <i>Vollmer I, 2010</i>

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Son de utilidad los marcadores tumorales en el diagnóstico?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El papel de los marcadores séricos en la detección precoz y diagnóstico del cáncer pulmonar no está probado y no existen en la actualidad recomendaciones claras respecto a su determinación y utilidad en la práctica clínica. Esto se debe sobre todo a su baja sensibilidad y a la falta de especificidad de órgano.	2C ACCP Álvarez FV, 2016
	No se recomienda el uso de los marcadores séricos en la detección precoz del cáncer pulmonar.	2C ACCP Álvarez FV, 2016

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuáles son las patologías con las que se debe de hacer diagnóstico diferencial con el objetivo de enfocar tratamiento de manera oportuna?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En cáncer de pulmón, las patologías con las que se debe hacer diagnóstico diferencial son: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores benignos pulmonares. • Tuberculosis pulmonar. • Coccidioidomicosis pulmonar. • Histoplasmosis. • Sarcoidosis. • Granuloma. • Hamartoma. • Metástasis. • Neumonía, empiema y abscesos pulmonares. • Bronquitis. • Tumor carcinoide pulmonar. • Derrame pleural. • Neumotórax. • Cáncer de células pequeñas. 	D NICE Tan WW, 2018
	El cáncer pulmonar de células no pequeñas deberá diferenciarse principalmente del cáncer pulmonar de células pequeñas con el fin de planificar el tratamiento adecuado.	D NICE Tan WW, 2018







En pacientes con riesgo alto y sospecha de CPCNP, se debe priorizar el diagnóstico de esta patología, en caso de algún diagnóstico diferencial referir oportunamente para su manejo.

Punto de buena práctica




En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Es de utilidad la evaluación patológica para guiar el tipo de tratamiento con quimioterapia?



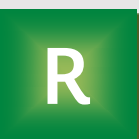
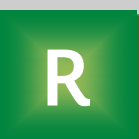
EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Para la adecuada clasificación del cáncer de pulmón, la valoración patológica nos permite determinar la extensión, estirpe y el origen del primario.</p> <p>Con el panel de inmunohistoquímica (IHQ) que incluye TTF-1, P40, CK7 y CK5/6 y marcadores neuroendocrinos puede llegarse al diagnóstico de una estirpe tumoral en el 90% de los casos.</p>	<p>1+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>La revisión patológica permite el diagnóstico molecular para determinar alteraciones genéticas (principalmente adenocarcinoma). Las principales mutaciones somáticas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Factor de crecimiento epidérmico (EGFR). • Cinasa del linfoma anaplásico (ALK). • Proteína de muerte celular programada 1 (ROS1). • Ligando 1 de muerte programada (PDL1). <p>La posibilidad de contar con estos, permite la utilización de un fármaco diana.</p>	<p>II IDSA <i>Kerr KM, 2014</i></p>
	<p>La frecuencia reportada de mutaciones de EGFR en Asia alcanza el 40% de la población con cáncer de pulmón; en caucásicos apenas el 15%. En México se presenta en 34.3%, siendo mayor que en el resto de América Latina (26%), con predominio en mujeres, no fumadores y etnia mestizo /indígena.</p>	<p>2+ NICE <i>Arrieta O, 2015</i></p>
	<p>Se recomienda la diferenciación en carcinoma epidermoide versus no epidermoide ya que tiene implicaciones pronósticas y predictivas.</p>	<p>1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>En los lugares en que se encuentre disponible, se recomienda la determinación de mutaciones somáticas en tumores con diferenciación no escamosa, independientemente de las características clínicas del paciente.</p>	<p>2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i></p>

	Se recomienda medir mutaciones del gen EGFR en pacientes con cáncer epidermoide no fumadores, exfumadores de largo plazo (> 10 años) o fumadores ligeros (<15 cajetillas-año).	Punto de buena práctica
	Después del diagnóstico morfológico se requiere considerar la determinación de biomarcadores predictivos (respuesta a un tratamiento) para guiar el tratamiento oncológico optimizando la respuesta al mismo.	I IDSA <i>D Planchar, 2018</i>
	Se recomienda la determinación de biomarcadores de acuerdo a la disponibilidad del tratamiento o políticas en los diferentes sistemas de salud.	IA IDSA <i>D Planchar, 2018</i>
	Actualmente se distinguen dos grupos de marcadores moleculares principales: 1. Alteraciones vías de señalización oncogénicas (blanco-molecular). EGFR, ALK, ROS1. 2. Inmunooncología. PDL1, TMB, inestabilidad microsatelital.	I IDSA <i>D Planchar, 2018</i>





2.3. Tratamiento

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ¿Cuál es el tratamiento más útil en cáncer de pulmón células no pequeñas (CPCNP) en etapas tempranas (Enfermedad resecable)?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La cirugía ofrece la mejor posibilidad de curación para pacientes operables con CPCNP en estadios I y II. Aunque no hay estudios controlados, sí existen datos consistentes derivados de estudios retrospectivos, bases de datos y registros, que demuestran que la cirugía en estos estadios tiene mejores resultados en supervivencia que el curso natural de la enfermedad o si se trata con cualquier otra alternativa terapéutica.	2+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	La supervivencia a 5 años tras cirugía radical es: <ul style="list-style-type: none"> Etapa clínica IA de 54-80%. Etapa clínica IB de 38-65%. Etapa clínica II de 30-50%. 	2+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Se recomienda la cirugía con intención curativa para todos los pacientes en etapa clínica I, II y casos seleccionados III. La cirugía ofrece la mejor posibilidad de curación para pacientes operables con CPCNP en estadios I y II.	1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>

	La lobectomía se considera como el tratamiento estándar para tumores ≥ 2 cm de tamaño, que tienen apariencia sólida en TAC.	II B IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
	Los pacientes considerados para cirugía curativa deberán ser tratados en centros con experiencia en resección torácica.	Punto de buena práctica
	Para aquéllos pacientes quienes no aceptan el riesgo de la cirugía o tienen un alto riesgo y no sean candidatos a cirugía, la radioterapia curativa se debería ofrecer.	D NICE <i>Postmus PE, 2017</i>
	En los pacientes con cáncer de pulmón que se someterán a cirugía, se recomienda intervenciones intensivas y farmacológicas perioperatorias para dejar de fumar y mejorar las tasas de abstinencia.	1B ACCP <i>Detterbeck FC, 2013</i>

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ¿Qué procedimientos quirúrgicos han demostrado mejorar la sobrevida y calidad de vida en etapas clínicas tempranas (I, II y IIIA resecable)?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Actualmente se sigue considerando la cirugía de resección pulmonar como el mejor tratamiento para los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas en etapas tempranas (I, II) o algunos casos con enfermedad localmente avanzada resecables (algunos IIIA).	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
	La resección anatómica (lobectomía) es la técnica de elección en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios I y II en pacientes que pueden tolerarla funcionalmente (Ver anexo 3.2, cuadro 5).	1B ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
	La resección quirúrgica ofrece beneficios a costa de exponer al paciente a algún riesgo de complicaciones inmediatas y morbilidad de la función pulmonar. Por lo cual se requiere una valoración preoperatoria adecuada con énfasis en la evaluación de la función pulmonar con predicción de la función postoperatoria.	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
	La predicción del Volumen de espiración forzada en un segundo postoperatorio (siglas en inglés FEV1PPO) mayor de $\geq 60\%$, predice la disminución de la morbilidad y mortalidad pulmonar no relacionada al cáncer después de cirugía.	2+ NICE <i>Liptay M, 2009</i>

E	La predicción de la Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (Dlco por sus siglas en inglés) es un factor independiente para complicaciones pulmonares, cuyo valor de corte $\geq 40\%$, predice un mínimo de complicaciones pulmonares no asociadas al cáncer de pulmón posterior a la cirugía.	2+ NICE <i>Liptay M, 2009</i>
E	En un estudio donde se sometieron a lobectomía 340 pacientes (173 por toracoscopia y 167 por toracotomía), con edad promedio de 67 años, los predictores significativos de complicaciones, morbilidad y mortalidad fueron el deterioro de la función pulmonar medida por FEV1 (OR 1.04, $p=0.003$) y Dlco (OR 1.03, $p=0.003$).	2+ NICE <i>Berry M, 2010</i>
R	En caso de pacientes con una FEV1PPO menor de 60%, podría valorarse la cirugía si se tiene acceso a estudio de capacidad de difusión de monóxido de carbono (Dlco); si este último es menor de 40%, se recomienda un procedimiento mínimamente invasivo o un tratamiento no quirúrgico.	2+ NICE <i>Berry M, 2010</i>
R	No se recomienda someterse a una intervención quirúrgica a pacientes con cifras de la FEV1PPO $\leq 30\%$ ya que se incrementa hasta 43% la morbilidad y mortalidad pulmonar no relacionada al cáncer.	D NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
R	Deberá hacerse una evaluación cardiológica de riesgo en los pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como determinar que el cálculo de la FEV1 Postoperatoria sea mayor al 60% para indicación de reacción quirúrgica.	1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
E	El índice de riesgo cardiaco revisado recalibrado torácico (IRCR-RT) es una herramienta específica para la estratificación del riesgo cardiaco antes de la resección pulmonar. En un estudio que incluyó a 2621 pacientes sometidos a lobectomía pulmonar para estratificar en grupos de riesgo (A, B, C y D) según la aparición de complicaciones cardíacas mayores (paro cardíaco, bloqueo cardíaco completo, infarto agudo de miocardio, edema pulmonar y muerte cardíaca durante el ingreso). Los pacientes se agruparon en cuatro clases de riesgo según el IRCR-RT, siendo la incidencia de morbilidad cardiovascular en las clases de riesgo A, B, C y D de 0.9%, 4.2%, 8% y 18% respectivamente ($p < 0.0001$).	2+ NICE <i>Brunelli A, 2011</i>
R	Para la evaluación del riesgo cardiovascular en resección pulmonar, se recomienda utilizar el índice de riesgo cardiaco revisado recalibrado torácico (IRCR-RT) en la evaluación preoperatoria de los pacientes que serán sometidos a cirugía de resección quirúrgica pulmonar (Ver anexo 3.2, cuadro 4).	C NICE <i>Brunelli A, 2011</i>

E	La estadificación mediastinal adecuada consiste en obtener ≥ 6 ganglios, 3 ganglios de las estaciones peribronquiales y 3 de las estaciones mediastinales 1 por lo menos subcarineales ipsilaterales.	3 NICE <i>Álvarez F, 2016</i>
R	La cirugía con objetivo terapéutico en los pacientes con CPCNP potencialmente resecables deberán incluir la estadificación ganglionar mediastinal adecuada.	1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
E	La resección segmentaria (sublobar) se considera adecuada con márgenes ≥ 2 cm o mayor que el tamaño del nódulo. Solo se indicaría en casos que así lo ameriten.	3 NICE <i>Ettinger D, 2018</i>
R	La resección sublobar también deberá contar con un muestreo de los ganglios peribronquiales (N1) y mediastinales superiores y subcarineales ipsilaterales (N2) adecuados para considerares como resección completa.	D NICE <i>Ettinger D, 2018</i>
R	La resección en bloque con márgenes negativos está indicada en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas T3 y T4 (resecables).	D NICE <i>Ettinger D, 2018</i>
E	La resección completa se define como la resección con márgenes libres, y un adecuado muestreo o estadificación ganglionar (ganglios mediastinales ipsilaterales superiores y subcarineales).	3 NICE <i>Ettinger D, 2018</i>
R	Se deberá preferir la resección lobar contra la resección segmentaria, obtener márgenes negativos y una adecuada estadificación ganglionar mediastinal ipsilateral.	2 A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>
E	La toracoscopia videoasistida (o VATS por sus siglas en inglés) es una herramienta útil de la cirugía mínima invasiva en la resección no anatómica o sublobar, y deberá considerarse para este fin. La VATS solo se realiza en centros que cuenten con el equipo y la experiencia al respecto.	3 NICE <i>Ettinger D, 2018</i>
R	Los pacientes con enfermedad N2 preoperatoria presentan un riesgo elevado de enfermedad N3, por lo cual no se consideran candidatos a resección quirúrgica.	D NICE <i>Ettinger D, 2018</i>

R	Los pacientes con CPCNP con estadio IIIA con afección N2 identificada en los estudios preoperatorios, la cirugía no está indicada fuera de ensayos clínicos.	1C ACCP <i>Álvarez F, 2016</i>
R	Se recomienda el tratamiento quirúrgico en pacientes con CPCNP potencialmente resecables IIIA por T3N1 (resección en bloque) dentro de un esquema multidisciplinario.	1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
E	La neumonectomía presenta una mortalidad de 8% en el lado izquierdo, y 14% en el lado derecho. Con una morbilidad pulmonar de hasta 43% no relacionada al cáncer.	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
E	En determinados casos de CPCNP T4 por nódulos pulmonares en lóbulos diferentes ipsilaterales sin N2, que son tratados con cirugía mejoran su supervivencia que los tratados sin resección, con cifras cercanas al 15% a 5 años.	3 NICE <i>Álvarez FV, 2016</i>
R	La cirugía se recomienda en un esquema terapéutico multidisciplinario en pacientes con CPCNP T4 por nódulos ipsilaterales en diferentes lóbulos.	1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
R	Deberá referirse al Oncólogo Médico, aquellos pacientes CPCNP con etapa clínica ≥ II resecados.	2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>
R	Debe considerarse referir al Radioncólogo a los pacientes con CPCNP en Etapa clínica IIIA resecados.	2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>




En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ¿Qué pacientes se benefician del tratamiento adyuvante después de una resección completa?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	En adultos etapa clínica IA no existe evidencia clínica de beneficio en supervivencia con QT adyuvante.	1+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>



E	Los pacientes etapa clínica IB, no mostraron un beneficio consistente con QT adyuvante. Los resultados de un metanálisis (LACE) mostraron beneficio absoluto de 5% en etapas clínicas de IB a III.	1+ NICE <i>Pignon JP, 2008</i>
R	En las etapas 1A, 1B resecados completamente la quimioterapia adyuvante no está recomendada de rutina.	2B NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>
E	El análisis de subgrupos de un ensayo clínico aleatorizado (CALGB 9633) mostro beneficio de la adyuvancia con paclitaxel mas carboplatino en pacientes con factores de mal pronóstico (tamaño tumoral > 4 cm).	1+ SIGN <i>SIGN 137, 2014 Strauss GM, 2008</i>
R	Para QT adyuvante, es preferible una doble combinación de fármacos con cisplatino.	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
R	Se recomienda considerar el uso de quimioterapia adyuvante en etapa clínica 1B con factores de mal pronóstico, tales como: <ul style="list-style-type: none"> • Tumores pobremente diferenciados (incluyendo tumor neuroendocrino poco diferenciado). • Invasión linfovascular. • Resección en cuña. • Tamaño >4cm. • Afección de pleura visceral. • Estado ganglionar desconocido (Nx). 	2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>

En adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas, ¿Cuál esquema quimioterapéutico es de mayor utilidad en la adyuvancia?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Los esquemas de quimioterapia adyuvante probados han sido diversos. Basados en información de un metanálisis con 4,584 pacientes (LACE), demostró beneficio en supervivencia con esquemas basados en platino (Cisplatino o Carboplatino).	1+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
R	Se recomienda ofrecer adyuvancia a los adultos en etapa clínica II y III completamente resecados con un buen estado funcional con esquema basado en platino por 3 o 4 ciclos (Ver anexo 3.2, cuadro 5).	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>

	<p>En un estudio observacional retrospectivo donde se evaluó el tiempo óptimo de inicio del tratamiento de quimioterapia adyuvante posterior a la cirugía de resección completa de CPCNP con estadio I a III, estableció que el menor riesgo de mortalidad fue el administrar quimioterapia después de 50 días postoperatorio (IC 95%, 39-56 días). También comprobó que el inicio tardío de la quimioterapia (57-127 días), no aumentó la mortalidad (HR 1.037, IC 95%, 0.072-1.105; P=.27).</p>	<p>2+ NICE <i>Salazar MC, 2017</i></p>
	<p>Se recomienda iniciar la quimioterapia adyuvante después de la 7ma semana y hasta la 18va semana después de la resección del CPCNP. De hecho, los pacientes que se recuperan lentamente de la cirugía todavía pueden beneficiarse de la QT adyuvante retrasada hasta 4 meses después de cirugía.</p>	<p>C NICE <i>Salazar MC, 2017</i></p>
	<p>La quimioterapia de combinación puede ser con drogas de tercera generación más platino (Vinorelbina, Etopósido, Paclitaxel, Gemcitabina, Pemetrexed, etc.) de acuerdo con comorbilidades y toxicidad.</p>	<p>2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i></p>









En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuál es la indicación de quimio-radioterapia en enfermedad no resecable etapa clínica III que mejora sobrevida y periodo libre de recurrencia?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="186 1383 332 1520">  </div> <p>Un metaanálisis que incluyó 1206 pacientes con CPCNP localmente avanzado con una media de seguimiento a 6 años, evaluó la utilidad de la radio-quimioterapia (RT-QT) concomitante en la supervivencia general (HR 0.84, IC 95%, 0.74-0.95; P=0.004), con un beneficio absoluto del 5.7% a los 3 años y de 4.5% a los 5 años. Asimismo, disminuyó la progresión locorregional (HR 0.77, IC 95%, 0.62-0.95; P=0.01), pero no hubo diferencia en la progresión a distancia al compararse con el tratamiento secuencial.</p> <p>La radio-quimioterapia (RT-QT) concomitante aumenta la supervivencia general en pacientes con cáncer de pulmón localmente avanzado.</p>	<p>1++ NICE <i>Aupérin A, 2010</i></p>
<div data-bbox="186 1709 332 1845">  </div> <p>El tratamiento estándar en enfermedad no resecable etapa clínica III es con RT-QT concomitante.</p>	<p>1 NCCN <i>Ettinger D, 2018</i></p>

R	En pacientes con CPCNP con etapa clínica III con enfermedad no resecable, se recomienda la RT-QT concomitante (Ver anexo 3.2, cuadro 5).	A NICE <i>Aupérin A, 2010</i>
E	La radioterapia (RT) y la quimioterapia (QT) concomitante se administran para maximizar la supervivencia, el control local y la tasa de respuesta con una supervivencia a 5 años del 20-30% en etapa clínica III (localmente avanzado).	1 A ACCP <i>Rodrigues G, 2015</i>
R	Se recomienda dosis de 60 Gy en radioterapia conformacional, sin exceder 7 semanas y quimioterapia a base (cisplatino/etopósido y carboplatino/paclitaxel) en etapa clínica III (localmente avanzado).	Recomendación Fuerte GRADE <i>Rodrigues G, 2015</i>
R	En ausencia de contraindicaciones, la QT para combinarse con RT debe basarse en cisplatino.	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
R	El manejo con RT-QT concomitante en estadio III, se deben administrar de 2 a 4 ciclos de QT concomitante a base de cisplatino con el objetivo de una dosis acumulada de al menos 300mg/m ² .	I A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i>
E	La RT-QT concomitante, en comparación con RT-QT secuencial, aumenta la toxicidad esofágica aguda (grado 3-4) de 4% a 18%, con un riesgo relativo de 4.9 (IC 95%; 3.1-7.8; P< .001), sin embargo no se encontró diferencia significativa con respecto a la toxicidad pulmonar aguda.	1++ NICE <i>Aupérin A, 2010</i>

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Qué esquemas de radioterapia son útiles para mejorar sobrevida en etapa clínica III?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>La radioterapia hoy en día juega un papel importante en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) localmente avanzado.</p> <p>Los objetivos fundamentales de la RT moderna es maximizar el control de los tumores y minimizar la toxicidad a órganos de riesgo (OAR) en tratamiento. Uno de los estándares tecnológicos mínimos es la RT conformacional 3D con planificación con TAC. Otras técnicas utilizadas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy). • VMAT (Volumetric Arc Therapy). • IGRT (Image Guided Radiotherapy). • SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy). 	2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>

	<p>Los esquemas de radioterapia más comúnmente utilizados y recomendados en etapa clínica III son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dosis prescrita para RT radical es de 60 a 70 Gy, al menos 60 Gy en fracciones de 2 Gy diarios. • La dosis de 45 a 54 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy diarios son dosis preoperatorias. • La dosis de 50-54 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy diarios son dosis post operatorias. • En SBRT, se utilizan dosis con regímenes intensivos de dosis biológicamente efectiva (BED) >100 Gy. • Dosis de 30 Gy en 10 fracciones son dosis paliativas. 	<p>2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i></p>
	<p>En un estudio multicéntrico fase II que incluyó 57 pacientes con CPCNP medicamento no operables (EPOC, Enfermedad cardiovascular, rechazo a cirugía y otros) en estadio I tratados con SBRT presentaron una sobrevida del 79% a 5 años (IC 95%, 64-95%), con un bajo nivel de toxicidad.</p>	<p>2+ NICE <i>Lindberg K, 2015</i></p>
	<p>La SBRT está recomendada en pacientes médicamente inoperables, de elevado riesgo quirúrgico o que rechazan cirugía, y que tengan una etapa clínica I. Las tasas de control de tumor primario y la supervivencia global son comparables a la lobectomía.</p>	<p>1A ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>La SBRT para tumores pulmonares periféricos estadios tempranos en pacientes con EPOC y adultos mayores, ya que se asocia a baja toxicidad.</p>	<p>III A IDSA <i>Postmus PE, 2017</i></p>
	<p>En lugares donde no cuentan con SBRT, una alternativa sería la radioterapia hipofraccionada 3D.</p>	<p>2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i></p>
	<p>El tratamiento con SBRT, se recomienda dosis biológicamente efectiva (BED) >100 Gy.</p>	<p>1A ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>En pacientes con tumores de <i>sulcus</i> superior potencialmente resecables, la RT-QT concomitante es de primera elección. Se opta por el esquema con QT/RT con dosis 45-50 Gy.</p>	<p>1A ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i></p>
	<p>En pacientes post-operados, el momento óptimo para la administración de la RT en la terapia trimodal, no está bien establecido y genera controversia.</p>	<p>2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i></p>



En pacientes N2 con márgenes positivos, parece que la RT aumenta la supervivencia como complemento de la quimioterapia adyuvante.

**2A
NCCN**
Ettinger D, 2018

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento oncológico que mejora la supervivencia y calidad de vida en enfermedad metastásica?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Alrededor del 70% de los pacientes con CPCNP son diagnósticos con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes no son candidatos a recibir tratamiento curativo.	3 NICE <i>Besse B, 2013</i>
	Durante las últimas décadas, la quimioterapia (QT) ha sido el tratamiento de elección en todos los pacientes con estadio IV (ver anexo 3.2, cuadro 3A) que tuvieran buen estado general (ECOG 0-1, ver anexo 3.2, cuadro 6), ya que ha demostrado beneficio en la supervivencia, en el control sintomático y en la calidad de vida (Ver anexo 3.2, cuadro 5).	1++ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	El beneficio en la supervivencia debido al tratamiento con quimioterapia paliativa en pacientes asintomáticos con CPCNP metastásica es similar que en los sintomáticos, de igual manera, no es mejor ni peor.	1++ NICE <i>NSCLC, 2008</i>
	Sin embargo, el retrasar la QT paliativa hasta la progresión sintomática puede resultar en reducir el tiempo de progresión, deterioro de la calidad de vida y limitar la exposición al tratamiento, todo lo cual es potencialmente perjudicial para el resultado.	1+ NICE <i>Fidias PM, 2009</i>
	La QT de primera línea debe iniciarse en cuanto se diagnostique CPCNP y no está indicado esperar a la aparición de síntomas o al empeoramiento, ya que la supervivencia puede verse comprometida.	A SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Un metaanálisis de 9 ensayos clínicos con 2968 pacientes, comparó cisplatino y carboplatino como primera línea de manejo para el CPCNP avanzado, midió, respuesta, mortalidad y toxicidad. La respuesta a tratamiento fue ligeramente mejor con cisplatino (30% vs 24%; OR 1.37; IC 95%, 1.16-1.61; P<0.001). No hubo diferencia significativa en la mortalidad o toxicidad. Cisplatino se asoció a mayor náusea, vómito y nefrotoxicidad, mientras carboplatino se asoció a trombocitopenia grave.	1++ NICE <i>Ardizzoni A, 2007</i>





	La QT de primera línea es una combinación basada en cisplatino o carboplatino.	A SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Se recomienda utilizar cisplatino en pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1) quienes tienen adecuada función orgánica.	I B IDSA <i>Besse B, 2014</i>
	Un ensayo clínico aleatorizado fase III comparó cisplatino / pemetrexed contra cisplatino / gemcitabina en pacientes con CPCNP con estadio IIIB o IV, el cual no reportó diferencias en la supervivencia entre las dos combinaciones, (10.3 contra 10.3 meses respectivamente HR=0.94, IC 95%, 0.84-1.05). Se reportó un perfil de toxicidad hematológica ligeramente más bajo para el régimen basado en pemetrexed (P= .001). Sin embargo, se encontró una diferencia significativa en la supervivencia para cisplatino / pemetrexed (12.6 vs 10.9 meses, HR 0.81, IC 95%: 0.70-0.94, P= 0.005) para los adenocarcinomas y para carcinoma de células grandes (10.4 vs 6.7 meses respectivamente). En cambio, la combinación de cisplatino /gemcitabina mostró una mejoría significativa en la supervivencia en pacientes con carcinoma epidermoide).	1+ NICE <i>Scagliotti GV, 2008</i>
	No existe una única combinación de quimioterapia basada en platino para la etapa avanzada del CPCNP. Sin embargo, la combinación con pemetrexed se restringen para histología no escamosa o epidermoide).	I A IDSA <i>Besse B, 2014</i>
	Durante las últimas décadas se ha logrado mejorar supervivencia con el uso de inhibidores de tirosina kinasa y de la inmunoterapia, en pacientes con cáncer de pulmón estadio clínico IV. Con las mutaciones del EGFR en exón 18-21, los inhibidores de tirosinacina (TKIs) se han establecido como terapias efectivas. El 90% de las mutaciones más comunes del EGFR comprenden deleciones del exón 19 y la mutación L858R en el exón 21.	I ACCP <i>D Planchar, 2018</i>
	Los inhibidores de la tirosina kinasa son efectivos como tratamiento de primera línea en el CPCNP avanzado en presencia de mutaciones del EGFR. Un metanálisis de 5 ensayos clínicos con 805 pacientes, mostró que la administración de este grupo farmacológico aumento significativamente la supervivencia libre de progresión (HR 0.45, IC 95%; 0.36-0.58, P<0.0001), sobre la QT sistémica, además disminuye significativamente la neutropenia.	1+ NICE <i>Bria E, 2011</i>

R	Se recomienda el tratamiento de primera línea con Gefitinib en aquellos pacientes con mutaciones sensibilizadoras de EGFR.	A ACCP <i>D Planchar, 2018</i>
E	Existe una relación entre la extensión de la expresión PD-L1 en células tumorales, y la probabilidad de beneficio con el uso de los anticuerpos anti-PD-1 o PD-L1 (expresión en más del 50% de PDL1).	I ACCP <i>D Planchar, 2018</i>
R	Se recomienda el tratamiento de primera línea con Pembrolizumab en aquellos pacientes con expresión en más del 50% de PDL1 en células tumorales.	A ACCP <i>D Planchar, 2018</i>
R	Para pacientes sin mutaciones del EGFR o alta expresión de PDL1, se recomienda la QT basada en platinos.	A ACCP <i>D Planchar, 2018</i>
E	En una revisión sistemática de 7 ensayos clínicos que incluyeron 1559 pacientes se evaluó la duración ideal de la QT de primera línea en CPCNP avanzado. Los resultados obtenidos mostraron que el tratamiento por más de 4 ciclos se asoció con una disminución no estadísticamente significativa en la mortalidad comparada con un tratamiento más corto (HR=0.97, IC 95%, 0.84-1.11, P=0.65). Asimismo, los pacientes que recibieron más QT tuvieron una supervivencia libre de progresión significativamente más larga (HR=0.75, IC 95%, 0.60-0.85, P<0.0001). Sin embargo, se asoció a leucopenia más grave pero sin incremento de toxicidad no hematológica.	1+ NICE <i>Lima JP, 2009</i>
R	Se recomienda administrar 4 y excepcionalmente 6 ciclos de quimioterapia de primera línea y no más de 4 ciclos en pacientes que no presenten respuesta objetiva.	1B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
R	El estándar en el CPCNP en etapas avanzadas son 4 ciclos de QT.	I A IDSA <i>Besse B, 2014</i>
E	Más del 50% de los CPCNP son diagnosticados en pacientes mayores de 65 años y un 30% en mayores de 70 años. Este grupo de edad esta subrepresentados en estudios clínicos.	3 NICE <i>Sacher AG, 2013</i>


E	<p>En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluyó a 451 adultos entre 70 y 89 años con CPCNP localmente avanzado y metastásico con ECOG de 0-2, donde se evaluó la supervivencia. Se aleatorizaron dos grupos, los que recibieron QT combinada (carboplatino/paclitaxel) y los que recibieron monoterapia (vinorelbina o gemcitabina). La media de supervivencia fue de 10.3 meses para QT combinada y de 6.2 meses para monoterapia (HR 0.64, IC 95%, 0.52-0.78; $p < 0.0001$). La toxicidad fue mayor en el grupo de QT combinada (el más frecuente leucopenia 48.4% vs 12.4, astenia 10.3 vs 5.8%).</p>	<p>1+ NICE Quoix E, 2011</p>
R	<p>Se recomienda el uso de quimioterapia combinada basada en platino en pacientes mayores de 70 años, siempre que su estado funcional y comorbilidad lo permitan.</p>	<p>2B ACCP Álvarez FV, 2016</p>
R	<p>La monoterapia se recomienda en pacientes frágiles o con comorbilidades importantes.</p>	<p>I B IDSA Besse B, 2014</p>
R	<p>Se recomienda la QT en pacientes con ECOG 2 (ver anexo 3.2, cuadro 6), con enfermedad metastásica ya que comparada con manejo sintomático, ha demostrado mejoría en supervivencia y calidad de vida.</p>	<p>1B ACCP Álvarez FV, 2016</p>



En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Qué pacientes se benefician de recibir segundas líneas de quimioterapia?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	<p>El uso de segundas líneas de quimioterapia ha demostrado mejoría en calidad de vida y supervivencia, independientemente de la histología. Los principales fármacos utilizados en segunda línea son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetaxel. • Pemetrexed (solo histología no epidermoide). • Gefitinib. 	<p>1+ SIGN SIGN 137, 2014</p>
E	<p>En pacientes con ECOG ≤ 2 en el momento de la progresión de su CPCNP avanzado, el tratamiento de segunda línea con un agente único mejora las tasas de supervivencia en comparación con los mejores cuidados de soporte. Esto se verificó en una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados.</p>	<p>1++ SIGN SIGN 137, 2014</p>

	Un metaanálisis evaluó la eficacia de la QT con monodroga o la doble combinación para el tratamiento de segunda línea en CPCNP. Se estudiaron resultados 6 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 847 pacientes con una media de edad de 61 años y estado funcional ECOG 0-2. No hubo diferencia significativa en supervivencia, la media del brazo de QT doble fue de 37.3 semanas y de 34.7 en el brazo de monodroga (HR 0.92 IC 95% 0.79-1.08). La supervivencia media libre de progresión fue de 14 semanas para QT doble y de 11.7 semanas para monodroga (HR 0.79, IC 95% 0.68-0.91 P= .0009). Sin embargo la toxicidad hematológica grave (Grado 3 y 4) fue significativamente mayor en el brazo de la QT doble (41% vs 25%).	1++ NICE <i>Di Maio M, 2009</i>
	Se recomienda monodroga como tratamiento en segunda línea, ya que la combinación no ha mejorado la supervivencia e incrementa la toxicidad hematológica.	1A ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
	Se recomienda mantener segunda línea hasta progresión, siempre que se mantenga una buena tolerancia al tratamiento.	2B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
	No está indicado ofrecer tratamiento de segunda línea a pacientes con mal estado general (ECOG 3-4, ver anexo 3.2, cuadro 6) o con pérdida de peso mayor al 10%.	Punto de buena práctica







En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿En qué pacientes se puede ofrecer tratamiento de mantenimiento con quimioterapia?









EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En un estudio clínico aleatorizado fase III (PARAMOUNT), de 539 pacientes con CPCNP avanzado con histología no escamosa que no progresaron en la inducción de cisplatino/pemetrexed y se comparó mantenimiento con pemetrexed vs mejor cuidado de soporte. El brazo con pemetrexed demostró beneficio tanto en supervivencia global (15.5 vs 10.3 meses, HR 0.78, IC 95%, 0.64-0.96, P=0.00195), así como en sobrevida libre de progresión (HR 0.64, IC 95%, 0.51-0.81, P=0.0002) comparado con placebo, después de 4 ciclos de tratamiento inicial basado en platino.	1+ NICE <i>Paz-Ares L, 2012</i>

	Se recomienda mantener tratamiento con pemetrexed hasta la progresión en aquellos pacientes que presentaron respuesta o enfermedad estable después de los 4 ciclos de inducción.	I A IDSA <i>Besse B, 2014</i>
	La decisión de mantener tratamiento con pemetrexed debe individualizarse en función de: <ul style="list-style-type: none"> • Características y deseos del paciente. • Respuesta y tolerancia al tratamiento con QT. 	Punto de buena práctica

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuáles son las indicaciones de radioterapia que mejoran supervivencia y calidad de vida en etapa clínica IV?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La mayoría de los pacientes en etapa clínica IV presentan múltiples metástasis a distancia (metástasis cerebrales, óseas, suprarrenales, otras).</p> <p>La radioterapia (RT) juega un papel importante en el control de los síntomas de las metástasis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad dolorosa en la pared torácica. • Síndrome de la vena cava superior (SVC). • Invasión de tejidos blandos. • Síndrome de compresión medular. 	II IDSA <i>Novello S, 2016</i>
	Diferentes ensayos clínicos aleatorizados prospectivos con diferentes esquemas de dosis/fraccionamiento han demostrado que la RT paliativa torácica puede aliviar los síntomas torácicos en pacientes con cáncer de pulmón y mejorar la sobrevida, en particular en pacientes con buena capacidad funcional (ECOG 0-1). Los estudios sugieren una dosis 30 Gy en 10 fracciones.	3 NICE <i>Rodrigues G, 2011</i>
	<p>Se recomiendan dosis de RT paliativa torácica a dosis de 30Gy en 10 fracciones en pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1).</p> <p>Para pacientes con un estado funcional deficiente (ECOG 2-3) o que busquen un esquema de tratamiento más corto se puede utilizar esquemas más cortos por ejemplo: 20 Gy en 5 fracciones, 17 Gy en 2 fracciones semanales, 10Gy en 1 fracción, todas ellas brindan un alivio sintomático con menos efectos secundarios.</p>	D NICE <i>Rodrigues G, 2011</i>

	<p>El síndrome de vena cava superior se produce por la compresión intrínseca y extrínseca de la vena cava y los tumores pulmonares pueden provocarlo. En el CPCNP, la terapia sistémica con QT o la RT pueden proporcionar alivio de la obstrucción en el 59% y 63% respectivamente. La recurrencia del síndrome de vena cava superior fue de 19% y la recaída se produjo entre el 1er y 16vo mes después del tratamiento inicial.</p>	<p>1+ NICE <i>Rowell N, 2003</i></p>
	<p>Se recomiendan las siguientes modalidades de tratamiento para el síndrome de vena cava superior:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia con corticoesteroides. • Radioterapia. • Quimioterapia. • Inserción de un stent expansible en la vena cava superior. • La combinación de estos tratamientos. 	<p>D NICE <i>Talapatra K, 2016</i></p>
	<p>En el SVC la dosis óptima de RT aún no está establecida, pero se recomiendan las siguientes esquemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 – 4 Gy diarios en 3 fracciones. • 2 Gy diarios en 5 fracciones. • 6 Gy en 1 sola fracción. • 20 Gy en 5 fracciones. • 20 Gy en 10 fracciones. • 30 Gy en 10 fracciones. <p>Los fraccionamientos antes mencionados tienen intención paliativa y no curativa.</p>	<p>D NICE <i>Talapatra K, 2016</i></p>
	<p>No se identificaron estudios aleatorizados para determinar los beneficios relativos de la RT cerebral completa vs RT focal vs cirugía en pacientes con 3 o menos metástasis cerebrales por CPCNP.</p>	<p>4 SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>Un ensayo clínico que evaluó el papel de la RT y la cirugía en el tratamiento de metástasis cerebrales individuales, demostró que hay beneficio en la supervivencia para aquellos con resección quirúrgica seguidos de RT holocraneana en comparación con solo RT (12 vs 7 meses, $p=0.04$) con enfermedad extracraneal estable.</p>	<p>1+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>En pacientes con una sola metástasis cerebral se deberá ofrecer resección quirúrgica seguida de RT adyuvante.</p>	<p>B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i></p>
	<p>En adultos con metástasis cerebrales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En caso de 2 a 3 metástasis cerebrales, se recomienda radiocirugía esterotáctica. • En casos de 3 o más metástasis cerebrales, se recomienda RT a holocráneo en pacientes con RPA 	<p>II B IDSA <i>Novello S, 2016</i></p>

	clase 1-2 (<i>Recursive Partitioning Analysis</i> , ver anexo 3.2, cuadro 7), con dosis de 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10 fracciones.	
	Las metástasis óseas son una manifestación común de malignidad que puede causar efectos graves y debilitantes, como dolor, compresión de la médula espinal, hipercalcemia y fractura patológica. La RT proporciona una paliación exitosa de estas y se asocia con muy pocos efectos secundarios.	3 NICE <i>Lutz S, 2011</i>
	Para las metástasis óseas, existen varios esquemas de fraccionamiento que pueden proporcionar un excelente control del dolor y mínimos efectos secundarios. Las dosis son: <ul style="list-style-type: none"> • 30 Gy en 10 fracciones. • 24 Gy en 6 fracciones. • 20 Gy en 5 fracciones. • 8 Gy en una sola fracción. 	3 NICE <i>Lutz S, 2011</i>
	Una revisión sistemática con metaanálisis de 12 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 3621 pacientes, examinó la efectividad de la RT fracción única vs RT multifraccionada para el alivio del dolor óseo metastásico y la prevención de complicaciones óseas. No hubo diferencia significativa en control de dolor (60 vs 59%, OR 1.03, IC 95%, 0.90-1.19). Sin embargo, la frecuencia de fractura patológica fue mayor con la RT de fracción única 3% vs 1.6% (OR 1.82, IC 95% 1.06-3.11).	3 NICE <i>Sze WM, 2003</i>
	Los pacientes con cáncer pulmonar y con metástasis óseas sintomáticas se recomienda tratar con RT paliativa fracción única con 8Gy.	A SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Se recomiendan fraccionamientos cortos de RT en metástasis óseas ya que son similares a fraccionamientos largos y son preferibles para los pacientes con un estado de salud deficiente.	D NICE <i>Lutz S, 2011</i>
	El 30-40% de los pacientes desarrollan metástasis óseas y el ácido zoledrónico reduce el riesgo de fractura y dolor. El tratamiento es bien tolerado.	II B IDSA <i>Novello S, 2016</i>
	En caso de metástasis óseas se recomienda la aplicación de ácido zoledrónico para reducir eventos óseos (fracturas, dolor, otros).	II B IDSA <i>Novello S, 2016</i>

E	<p>La SABR (<i>Stereotactic Ablative Body Radiotherapy</i>) es una técnica factible y bien tolerada en el tratamiento de la enfermedad oligometastásica y oligorrecurrente en cualquier sitio primario, con alta tasa de control local de las metástasis pulmonares.</p> <p>Los pacientes que se pueden beneficiar de este tratamiento son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con tumor primario controlado. • Pacientes con buen estado funcional (ECOG 2 o mayor) (Ver anexo 3.2, cuadro 6). • Enfermedad negativa ganglionar. • Buena respuesta a la terapia primaria. 	<p>2+ NICE Agolli L, 2015</p>
----------	--	---

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuáles son los efectos secundarios agudos y crónicos de radioterapia más frecuentes?



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
E <p>Los efectos agudos se expresan durante o después de algunas semanas del final de la RT (6 meses), típicamente en tejidos y órganos con una estructura proliferativa, como el sistema hematopoyético, el revestimiento de la mucosa del tracto gastrointestinal o la piel.</p>	<p>3 NICE Bentzen SM, 2007</p>
E <p>Los efectos tardíos o crónicos se manifiestan después en periodos latentes que varían de meses a años e incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis inducida por radiación. • Atrofia local. • Daño vascular. • Daños en la piel. • Diversos efectos endocrinos. 	<p>3 NICE Bentzen SM, 2007</p>
E <p>El riesgo y la gravedad de la toxicidad del tratamiento radiante en tejidos sanos están relacionados con la dosis y el volumen irradiado, así como con la función de los órganos de riesgo.</p> <p>En cáncer de pulmón los órganos de riesgo a vigilar son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmón. • Esófago. • Corazón. • Plexo braquial. • Médula espinal. 	<p>3 NICE Bentzen SM, 2007</p>
E <p>La neumonitis es la toxicidad más común y se presenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Del 5 al 50% de los pacientes que reciben RT a pulmón. • Del 5 al 10% de los pacientes que reciben RT a ganglios mediastinales. 	<p>2+ NICE Marks LB, 2010</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Del 1 al 5% de los pacientes que reciben RT a mama. 	
E	El 80% de la neumonitis puede aparecer en los 10 primeros meses post RT.	2+ NICE <i>Marks LB, 2010</i>
R	Se recomienda limitar el V20 a $\leq 30-35\%$ y dosis media pulmonar (MLD) a $\leq 20-23$ Gy (con fraccionamiento convencional) si se quiere limitar el riesgo de neumonitis por RT se debe recomendar V20 a $\leq 20\%$.	C NICE <i>Marks LB, 2010</i>
E	Otros efectos pulmonares que suceden son: <ul style="list-style-type: none"> Imágenes de vidrio esmerilado (dentro los 2 a 6 meses posteriores a la RT). Consolidación pulmonar (dentro los 4 a 12 meses posteriores a la RT). Fibrosis (10 meses posteriores a la RT). 	3 NICE <i>Bentzen SM, 2007</i>
E	La esofagitis aguda se presenta menos de 90 días después del inicio del tratamiento radiante y es un efecto secundario común por RT en cáncer de pulmón.	3 NICE <i>Werner-Wasik M, 2010</i>
E	La RT-QT concomitante o hiperfraccionamiento da como resultado del 15-25% de esofagitis aguda grado 3.	3 NICE <i>Werner-Wasik M, 2010</i>
E	El daño esofágico tardío, se presenta con disfagia y estenosis esofágica, se puede desarrollar 3-8 meses después de la RT.	3 NICE <i>Werner-Wasik M, 2010</i>
E	Actualmente no es posible identificar un parámetro volumétrico único para la irradiación esofágica. En particular, dosis $>40-50$ Gy aumentan el riesgo de presentar esofagitis aguda.	3 NICE <i>Werner-Wasik M, 2010</i>
R	Se ha recomendado que la dosis media al esófago se mantenga en V60 <34 Gy.	D NICE <i>Werner-Wasik M, 2010</i>
E	Las manifestaciones cardíacas agudas, que se manifiestan más frecuentemente son la pericarditis, pero generalmente son transitorias.	3 NICE <i>Gagliardi G, 2010</i>

E	Las manifestaciones cardíacas tardías que se presentan varios meses a años después del tratamiento con RT son: <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca congestiva. • Enfermedad arterial coronaria. • Isquemia. • Infarto del miocardio. 	3 NICE <i>Gagliardi G, 2010</i>
R	El riesgo de pericarditis se puede minimizar manteniendo la dosis pericárdica media <26 Gy o el volumen pericárdico V30 <46%.	D NICE <i>Gagliardi G, 2010</i>
R	La dosis de tolerancia recomendada para plexo braquial es máxima de 66Gy y medula espinal máxima de 50Gy.	2A NCCN <i>Ettinger D, 2018</i>

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuáles son las indicaciones para procedimientos quirúrgicos en etapa clínica IV que mejoran calidad de vida ?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Es raro que se recomiende la cirugía par etapas clínicas IV con carácter resectivo, Sin embargo, la resección quirúrgica de metástasis cerebrales puede mejorar la sobrevida en pacientes seleccionados.	3 NICE <i>Ettinger D, 2018</i>
R	En pacientes muy seleccionados con metástasis cerebrales y/o adrenales únicas y neoplasia resecable sin adenopatías mediastinales se recomienda tratamiento multidisciplinario de ambas lesiones.	1B/2B ACCP <i>Álvarez FV, 2016</i>
E	Los pacientes con derrame pleural o pericárdico maligno y nódulos pleurales malignos, únicamente pueden ser tratados con procedimientos paliativos quirúrgicos locales (pleurodesis, drenaje, derivación, ventana pericárdica) o sistémicos (QT paliativa).	I IDSA <i>Novello S, 2016</i>
E	Una revisión sistemática evaluó la técnica óptima para pleurodesis en derrame pleural maligno. El talco parece ser el esclerosante más efectivo, con un riesgo relativo de pleurodesis exitosa de 1.26 (IC 95%, 1.07-1.48) en comparación con bleomicina o tetraciclina. El síndrome de dificultad respiratoria del adulto después de pleurodesis con talco, es una complicación que se ha informado en reporte de casos pero no en ensayos controlados. Esta revisión no evidencio aumento de mortalidad con el uso de talco en comparación con otros esclerosantes.	1++ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>

	La recurrencia del derrame pleural se puede tratar con pleurodesis. El agente esclerosante preferido es el talco, aunque también se ha utilizado bleomicina o tetracilina.	B IDSA <i>Novello S, 2016</i>
	Si no es posible la pleurodesis con talco, existe evidencia que apoya la colocación de catéteres pleurales tunelizados subcutáneos.	2+ NICE <i>Sabur NF, 2013</i>

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuál es el beneficio de la atención de un equipo de cuidados paliativos?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los cuidados paliativos se definen como “el cuidado holístico activo del paciente con enfermedad avanzada y progresiva. El manejo del dolor y otros síntomas, además de la provisión de apoyo psicológico, social y espiritual es de suma importancia. Su objetivo es lograr la mejor calidad de vida para los pacientes y su familia. Muchos de los aspectos de los cuidados paliativos pueden aplicarse en estadios temprano de la enfermedad junto con otros tratamientos.	3 SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Varias revisiones sistemáticas y ensayos clínicos concluyen que la intervención conjunta con un equipo de cuidados paliativos resulta en mejoría de la calidad de vida, control de síntomas y reducción en el número de hospitalizaciones. Además, se reporta una reducción de los días de estancia hospitalaria, los pacientes pasan más tiempo en casa, hay mayor satisfacción del paciente y cuidadores, hay un menor gasto en general y un incremento en el número de pacientes que deciden donde morir.	1+ SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Se recomienda que todos los pacientes con cáncer pulmonar tengan acceso a cuidados paliativos especializados.	B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	El control de síntomas en pacientes con cáncer de pulmón requiere múltiples intervenciones por un equipo multidisciplinario (pérdida de peso, dolor, disnea, tos, fatiga, ansiedad, desnutrición, etc.), referir oportunamente para mejorar calidad de vida.	Punto de buena práctica





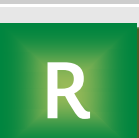
2.4. Pronóstico

En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuál es el pronóstico en los diferentes estadios de la enfermedad?

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="186 762 332 898" data-label="Image"> </div> <p>El cáncer de pulmón primario sigue siendo la neoplasia maligna más común después del cáncer de piel no melanocítico, y las muertes por cáncer de pulmón son superiores a las de cualquier otra enfermedad maligna en todo el mundo.</p> <p>El pronóstico del cáncer pulmonar de células no pequeñas se define acorde a la etapa clínica la cual es el factor pronóstico de mayor importancia. Para la sobrevivencia a 5 años es la siguiente (ver anexo 3.2, Cuadro 3B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etapa Clínica IA1: 92 %. • Etapa Clínica IA2: 83 %. • Etapa Clínica IA3: 77 %. • Etapa Clínica IB: 68 %. • Etapa Clínica IIA: 60 %. • Etapa Clínica IIB: 53%. • Etapa Clínica IIIA: 36%. • Etapa Clínica IIIB: 26%. • Etapa Clínica IIIC: 13%. • Etapa Clínica IVA: 10%. • Etapa Clínica IVB: 0%. 	<p>4 NICE AJCC, 2016</p>



En adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿Cuáles son las acciones recomendadas en el seguimiento en los diferentes estadios de la enfermedad?







EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="186 1623 332 1759" data-label="Image"> </div> <p>Se recomienda un seguimiento minucioso, al menos cada 6-12 semanas después de la terapia de primera línea, pero también debe depender de las opciones del tratamiento individualizado.</p> <p>Dado los claros beneficios del tratamiento de segunda línea en pacientes que presentaron una respuesta inicial a la quimioterapia de primera línea y mantienen un buen estado funcional, se debe considerar un seguimiento radiológico cada 6-12 semanas para permitir el inicio temprano del tratamiento de segunda línea.</p>	<p>III A IDSA Novello S, 2016</p>

	Se recomienda radiografía de tórax cada 3 meses y una TAC de tórax anual.	Punto de buena práctica
	Se recomienda hacer una TAC de tórax con (o sin) contraste cada 6-12 meses en los 2 años posteriores a la cirugía. Posterior al tratamiento quirúrgico se recomienda una TAC de tórax de baja dosis y sin contraste.	2A NCCN Ettinger D, 2018
	En pacientes tratados con QT con o sin RT que presenten síntomas o anomalías de tumor residual necesitan someterse a estudios de imagen y laboratorio con mayor frecuencia.	2A NCCN Ettinger D, 2018
	Debido a que no existe un efecto claro de la realización de estudios de rutina. Recomendamos solicitar cuando se presenten síntomas específicos, estudios como RMN, PET, gammagrama óseo, broncoscopia, entre otros, que orienten al diagnóstico y tratamiento oportuno.	Punto de buena práctica
	Se han observado la disminución de peso en los pacientes con cáncer de pulmón, hasta un 60%, por lo que se recomienda envío a nutrición clínica para prevenirlo en medida de lo posible.	D SIGN SIGN 137, 2014

2.5. Criterios de referencia y contra-referencia

¿Cuáles son los criterios de referencia y contra-referencia?

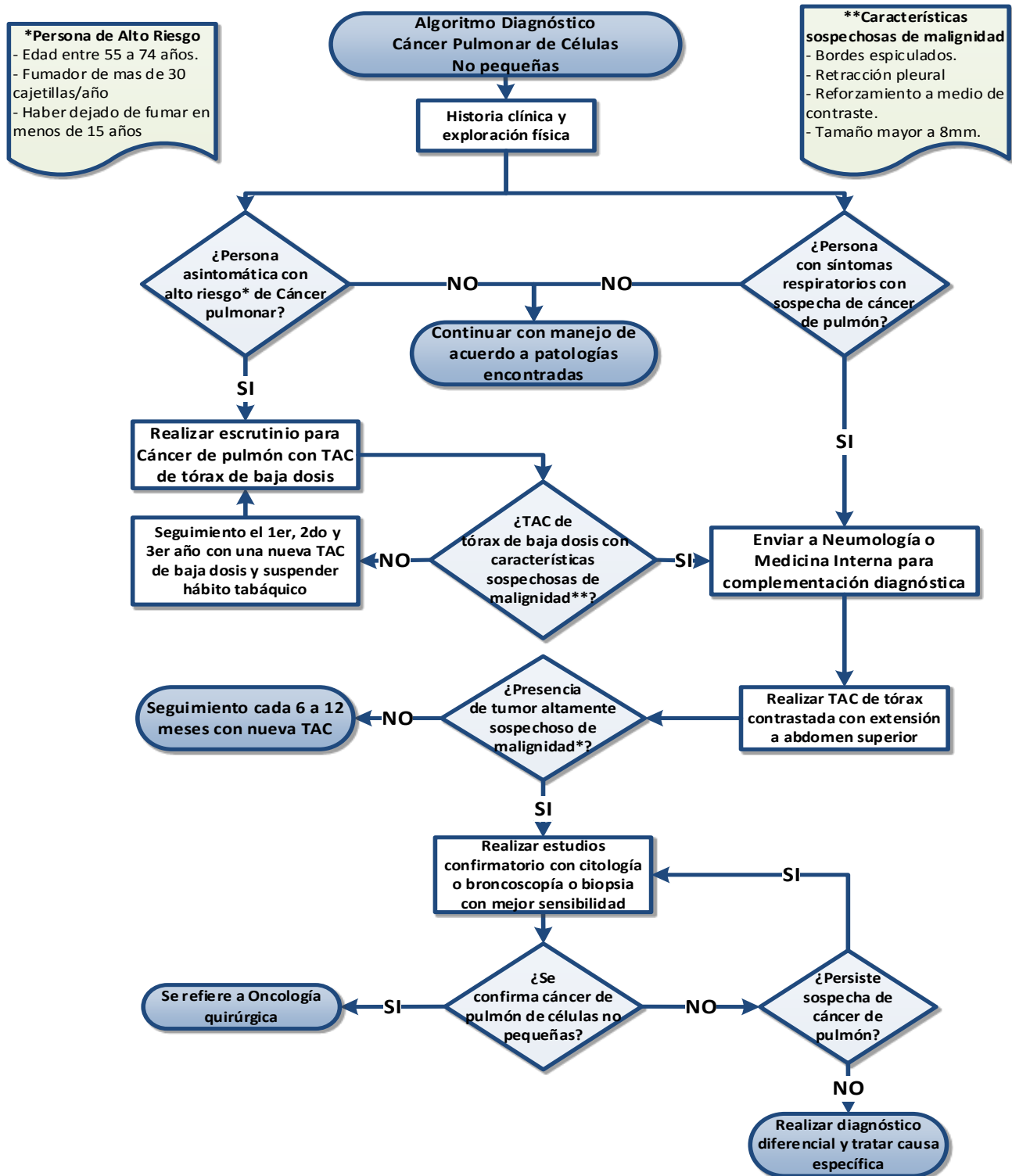
EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los pacientes con cáncer pulmonar pueden presentarse con radiografías de tórax normales o anormales. La referencia a un neumología es necesaria si los factores de riesgo y los síntomas (hemoptisis, tos, pérdida de peso, otros) incrementan la posibilidad de cáncer aún si la radiografía de tórax es normal. Los pacientes con cáncer pulmonar frecuentemente presentan características obstructivas (37%) y derrames pleurales (22%).	3 SIGN SIGN 137, 2014
	Pacientes con hemoptisis deberán referirse a neumología para complementación diagnóstica.	Punto de buena práctica

	Todos los pacientes detectados en el primer nivel de atención con alto riesgo de cáncer pulmonar por su edad entre 55-74 años, hábito tabáquico mayor a 30 paquetes año o abandonado dentro de los 15 años previos, deben ser referidos a realización de TAC de tórax a segundo nivel para su tamizaje anual.	C NICE <i>Mazzone PJ, 2018</i>
	Se recomienda realizar tomografía contrastada de tórax y abdomen en todos los pacientes con sospecha de cáncer pulmonar, independiente de los resultados de la radiografía de tórax.	B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Deberá enviarse a todos los pacientes a segundo nivel de atención al servicio de Medicina Interna, Neumología o Cirugía de Tórax ante sospecha de cáncer pulmonar preferentemente con los estudios de imagen previos, para evaluar y realizar el mejor método diagnóstico en la obtención de muestras para el establecimiento de un diagnóstico y etapificación.	Punto de buena práctica
	Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico y etapificación loco-regional TNM, se deberá enviar al servicio de oncología u oncocirugía para su atención	Punto de buena práctica
	Posterior al diagnóstico y etapificación, todos los casos nuevos de cáncer pulmonar deben ser discutidos a través de reuniones multidisciplinarias conformadas en la medida de lo posible por médicos neumólogos, radiólogos, patólogos, cirujanos de tórax, oncólogos y los profesionales de la salud relacionados, para determinar el plan de manejo para cada paciente.	B SIGN <i>SIGN 137, 2014</i>
	Posterior a una cirugía de un CPCNP en etapas tempranas, se recomienda visitas de seguimiento cada 3-6 meses durante 2-3 años; a partir de entonces, menos frecuente (por ejemplo anualmente) con historia clínica, exploración física, radiografía de tórax y TAC anual como herramientas.	III B IDSA <i>D Planchar, 2018</i>
	Pacientes con CPCNP sometidos a terapia con intención curativa, es recomendable que los médicos tratantes participen durante el seguimiento y vigilancia.	1C ACCP <i>Colt HG, 2013</i>

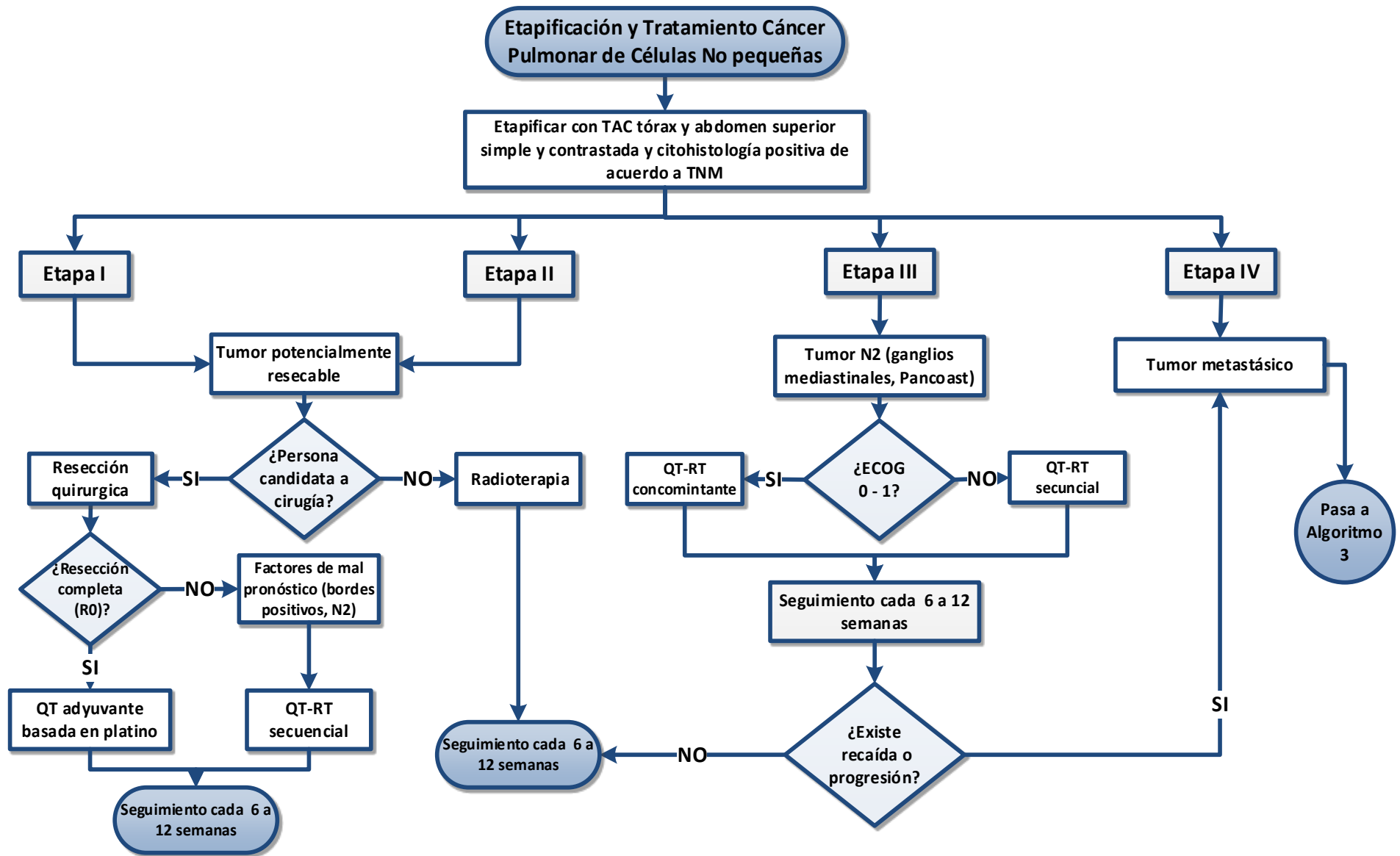
3. ANEXOS

3.1. Diagramas de flujo

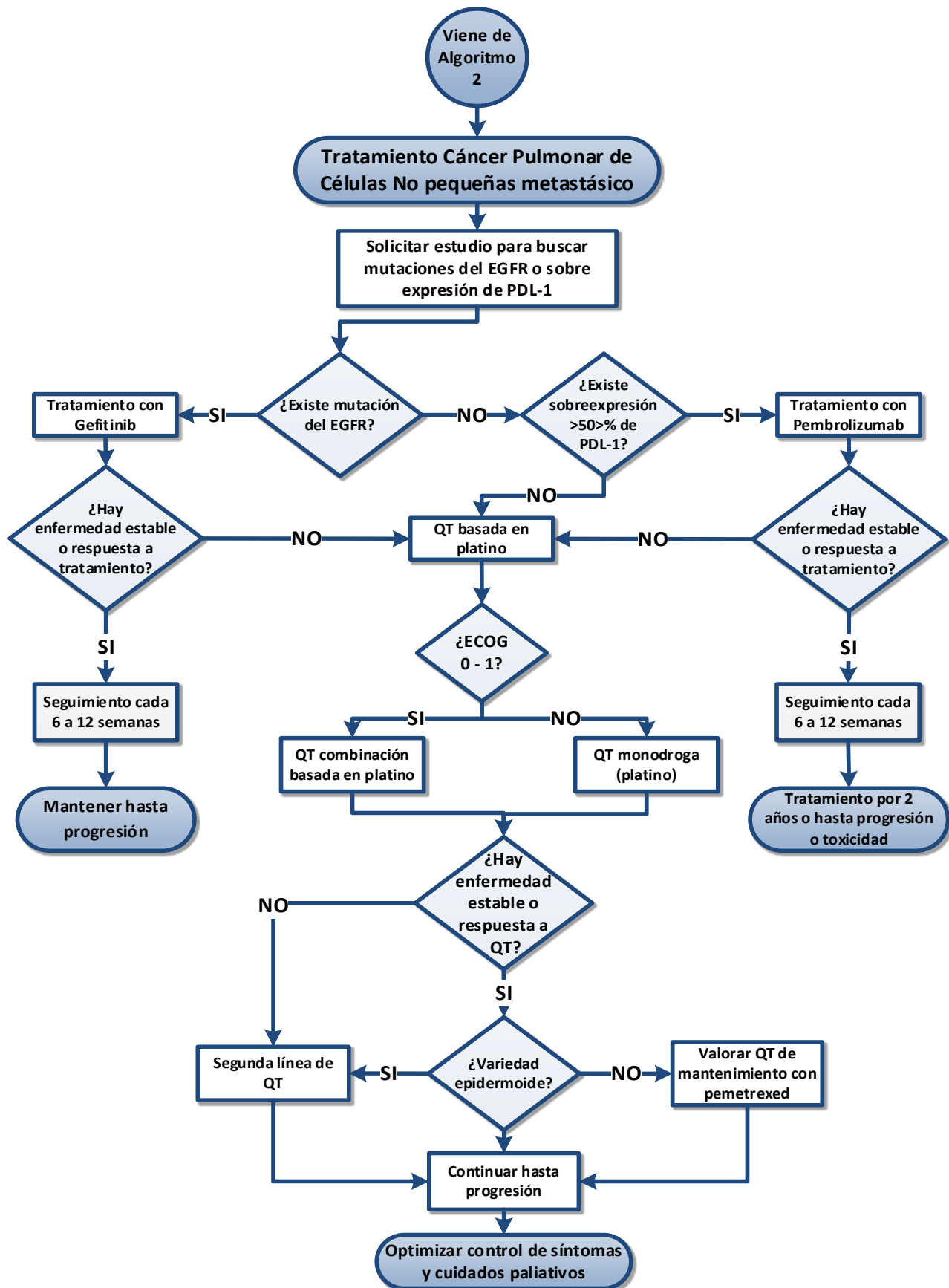
3.1.1. Algoritmo 1. Abordaje diagnóstico



3.1.2. Algoritmo 2. Etapificación y Tratamiento Cáncer Pulmonar de Células No pequeñas



3.1.3. Algoritmo. Tratamiento del cáncer pulmonar de células no pequeñas metastásico



3.2. Cuadros o figuras

CUADRO 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CÁNCER PULMONAR

SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL TUMOR PRIMARIO	
Tos	Hemoptisis
Disnea	Expectoración hemoptoica
Dolor torácico	Derrame pleural
Sibilancias	Neumonía post-obstructiva
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE DISEMINACIÓN REGIONAL	
Síndrome de vena cava superior	Compresión de la vía aérea (disnea)
Parálisis del nervio laríngeo recurrente (disfonía)	Parálisis del nervio frénico (elevación del hemidiafragma y disnea)
Compresión de la raíz de nervio braquial (síndrome de Horner)	Compresión de la raíz de nervio braquial por tumor del <i>sulcus superior</i>
Compresión esofágica (disfagia)	
SIGNOS Y SÍNTOMAS DE DISEMINACIÓN METASTÁSICA	
Metástasis cerebrales	Compresión de la médula espinal
Metástasis óseas	Dolor óseo
Hepatomegalia	
SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS	
Hipercalcemia (carcinoma de células escamosas)	Síndrome de Trousseau (Adenocarcinoma)
Osteoartropatía hipertrófica pulmonar (Cáncer de células no pequeñas)	Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética SIHAD (Cáncer de células pequeñas)
Síndrome de Eaton-Lambert (Cáncer de células pequeñas)	Secreción ectópica de ACTH (Cáncer de células pequeñas)
Sistema nervioso central (múltiples)	Acropaquia (todos los tipos)

Adaptado de: Tan WW, Huq S, W ML, Karim NA. Non-Small cell lung cancer. Medscape. Updated jul 2018. (Acceso: septiembre 2018), Disponible en: www.emedicine.medscape.com/article/279960-overview

CUADRO 2. CLASIFICACIÓN TNM (TUMOR NODULOS, METÁSTASIS) DE CÁNCER PULMONAR, 8VA EDICIÓN. CATEGORÍAS, SUBCATEGORÍAS, Y DESCRIPCIÓN.

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
T: TUMOR PRIMARIO	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado, o un tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en lavados bronquiales, pero no se visualiza mediante imágenes o broncoscopia.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : <ul style="list-style-type: none"> Tis (AIS): Adenocarcinoma. Tis (SCIS): Carcinoma de células escamosas.
T1	Tumor menor o igual a 3 cm en su dimensión mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (p. ej., no en el bronquio principal); el poco común tumor de extensión superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse proximal al bronquio proximal, también se clasifica como T1a.
T1mi	Adenocarcinoma mínimamente invasivo.
T1a	Tumor de 1 cm o menor en su mayor dimensión.
T1b	Tumor mayor a 1 cm pero no mayor de 2 cm en su mayor dimensión.
T1c	Tumor mayor a 2 cm pero no mayor de 3 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor mayor de 3 cm pero menor a 5 cm con cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> Involucra bronquios principales independientemente de la distancia de la carina, pero sin comprometerla. Invade la pleura visceral. Se asocia a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hiliar, involucrando parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor mayor a 3 cm pero menor o igual a 4 cm en su mayor dimensión.
T2b	Tumor mayor a 4 cm pero menor o igual a 5 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor mayor de 5 cm pero menor a 7 cm en su mayor dimensión, o uno que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica, (incluyendo pleura parietal y tumores de <i>sulcus</i> superior), nervio frénico, pericardio parietal, o asociado con nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario.
T4	Tumor mayor de 7 cm en su mayor dimensión, o uno que invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral o carina; nódulos separados en un lóbulo ipsilateral diferente al del tumor primario.
N: NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES	
NX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis a ganglios regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hilares ipsilaterales, ganglios intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales, hilares contralaterales, escalenos o supraclaviculares.
M: METÁSTASIS A DISTANCIA	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales separados en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno.
M1b	Metástasis extratorácica única.
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples, e uno o más órganos.

Tomado de: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung Cancer Staging Project: proposals for revisión of the stage grouping in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11:39-51.

CUADRO 3A. ESTADIOS Y SOBREVIDA DE CÁNCER PULMONAR. 8VA EDICIÓN SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNM

	N0	N1	N2	N3	M1a	M1b	M1c
T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

Tomado de: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the stage grouping in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11:39-51.

CUADRO 3B. ESTADIOS Y SOBREVIDA. 8VA EDICIÓN DE LA CLASIFICACIÓN TNM DE CÁNCER PULMONAR

ESTADIO	SOBREVIDA	
	24 MESES	60 MESES
IA1	97%	92%
IA2	94%	83%
IA3	90%	77%
IB	87%	68%
IIA	79%	60%
IIB	72%	53%
IIIA	55%	36%
IIIB	44%	26%
IIIC	24%	13%
IVA	23%	10%
IVB	10%	0%

Tomado de: Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the stage grouping in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. J Thorac Oncol. 2016;11:39-51.

CUADRO 4. ÍNDICE DE RIESGO CARDIACO REVISADO RECALIBRADO TORÁCICO

FACTORES PONDERADOS	PUNTAJE
Cardiopatía isquémica	1.5
Antecedentes de enfermedad cerebro-vascular	1.5
Creatinina sérica > 2 mg/dL	1
Programación de neumonectomía	1.5
CLASES DE RIESGO	
A	0
B	1-1.5
C	2-2.5
D	>2.5

Tomado de: Brunelli A, Varela G, Salati M et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. Ann Thorac Surg 2010; 90: 199–203.

CUADRO 5. TRATAMIENTO INICIAL DE ACUERDO A ESTADIO CLÍNICO

ESTADIO	TNM	TRATAMIENTO INICIAL	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0	Resección quirúrgica	RT en pacientes no candidatos a cirugía
IB	T2a N0 M0	Resección quirúrgica	RT en pacientes no candidatos a cirugía
IIA	T1a-b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0	Resección quirúrgica	RT ± QT en casos seleccionados
IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0	Resección quirúrgica	RT ± QT en casos seleccionados
IIB	T3 N0 M0 (<i>sulcus superior</i>)	QT + RT concurrente neoadyuvante y cirugía	
IIIA	T3 N1 M0 T4 N0-1 M0	Resección quirúrgica	QT ± RT neoadyuvante y cirugía (T4 seleccionados)
IIIA	T1-3 N2 M0	QT neoadyuvante y cirugía	QT + RT neoadyuvante y cirugía en casos seleccionados
IIIB	T4N2M0	QT + RT radical	QT + RT neoadyuvante y cirugía en casos seleccionados
IIIB	T1-4N3M0	QT + RT radical	
IV	T1-4N0-3M1a-b	QT paliativa/terapias dirigidas	Cirugía y/o RT en casos seleccionados

Tomado: Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Hughes M, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):807-821.

CUADRO 6. EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD/GRUPO COOPERATIVO DE ONCOLOGÍA DEL ESTE (WHO/ECOG)

ECOG	Condición
0	Asintomático, completamente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previo a la enfermedad sin restricciones.
1	Sintomático, restringido en actividades físicamente extenuantes pero puede deambular y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera y sedentaria.
2	Ambulatorio y capaz de cuidarse a sí mismo, pero incapaz de realizar muchas actividades laborales. Más del 50 % del día está fuera de cama.
3	Capaz solo para las actividades de autocuidado; Confinado a cama o silla más del 50 % del día. Requiere de asistencia notable.
4	Completamente discapacitado; incapaz de realizar alguna de las actividades de autocuidado. Encamado o en silla todo el día, gravemente limitado.
5	Fallecido

Adaptado de: Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J DT, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-55.

CUADRO 7. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL ANÁLISIS PARTICIONAL RECURSIVO

	Clase 1	Clase 2	Clase 3
Capacidad de rendimiento de Karnofsky	≥70	≥70	<70
Edad (años)	>65	≥65	<65
Estado de la enfermedad sistémica	Controlada	No controlada	No controlada
Presencia de metástasis extracraneal	No	Si	Si
Supervivencia media (meses)	7.1	4.2	2.3

Adaptado de: Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 1;37(4):745-51.

3.3. Listado de Recursos

3.3.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas** del **Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud**:

Cuadro Básico de Medicamentos							
Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.3 050.00	Aprepitant	Cada cápsula contiene: 125 mg de Aprepitant. Cada cápsula contiene: 80 mg de Aprepitant. Envase con una cápsula de 125 mg y 2 cápsulas de 80 mg.	Adultos: 125 mg durante el primer día. 80 mg durante el segundo día y tercer día.	3 días	Fatiga, náusea, constipación, diarrea, anorexia, cefalea, vómito, mareo, deshidratación, dolor abdominal, gastritis.	Con los anticonceptivos y la fluvastatina disminuye su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco, terfenadina, astemizol y cisaprida. Potencia el efecto de los medicamentos que se metabolizan por la vía del CYP3A4.
010.000. 4431.00	Carboplatino	Infusión intravenosa. Adultos: 400 mg/m ² de superficie corporal / día o de acuerdo a fórmula de Calvert (AUC 4 a 5)	Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Carboplatino 150 mg. Envase con un frasco ampula.	4 a 6 ciclos	Mielosupresión, nefrotóxico, ototóxico; náusea y vómito, reacciones anafilácticas, alopecia, hepatotoxicidad, neurotoxicidad central.	Potencia el efecto de otros medicamentos oncológicos y la radioterapia. Agentes nefrotóxicos o depresores de la médula ósea, potencian estos efectos tóxicos.	Hipersensibilidad al fármaco, al cisplatino, o compuestos que contienen platino o manitol, depresión de médula ósea, insuficiencia renal.
010.000.3 046.00	Cisplatino	En general se utilizan de 20 mg/m ² de superficie corporal/ día, por 5 días. Repetir cada 3 semanas ó 100 mg/m ² de SC una vez, repitiéndola cada 4 semanas.	El frasco ampula con liofilizado o solución contiene: Cisplatino 10 mg. Envase con un frasco ampula.	4 a 6 ciclos	Anorexia, astenia, náusea, vómito, leucopenia, infección agregada, trombocitopenia, diarrea, mareos, cefalea, hiperuricemia, nefropatía alopecia, hemorragia gastro-intestinal, anemia megaloblástica, fiebre.	La radioterapia aumenta su eficacia pero también sus efectos tóxicos. Es incompatible con el metotrexato y con el fluorouracilo.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática o renal, infecciones, depresión de la médula ósea.
010.000.5 437.00	Docetaxel	Adultos: 100 mg/ m ² de superficie corporal/ día, cada 3 semanas.	Cada frasco ampula contiene: Docetaxel anhidro o trihidratado equivalente a 80 mg de docetaxel. Envase con un frasco ampula con 80 mg.	4 a 6 ciclos	Leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, fiebre, reacciones de hipersensibilidad, retención de líquidos, estomatitis, parestesia, disestesia y alopecia.	Aumentan sus efectos adversos con depresores de la médula ósea, radioterapia, inmunosupresores, inhibidores del sistema enzimático microsomal hepático y vacunas (virus muertos o vivos).	Hipersensibilidad al fármaco y a taxoles.

Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas

010.000.5 432.00	Filgrastim	Adultos: 5 µg/kg de peso una vez al día, por 2 semanas. Administrar 24 horas después de la QT citotóxica, no antes.	Cada frasco ampula o jeringa contiene: Filgrastim 300 µg. Envase con 5 frascos ampula o jeringas.	2 semanas	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, disnea, tos, mialgias, fatiga, debilidad generalizada, esplenomegalia.	Los medicamentos mielosupresivos disminuyen su efecto terapéutico.	Hipersensibilidad al fármaco. Valorar riesgo beneficio en insuficiencia renal, insuficiencia hepática y procesos malignos de tipo mielode.
010.000.5 470.00	Gefitinib	Adultos: 250 mg cada 24 horas.	Cada tableta contiene: Gefitinib 250 mg. Envase con 30 tabletas.		Diarrea, eritema, prurito, piel seca y acné. Se presentan habitualmente en el primer mes del tratamiento y son reversibles.	Sus concentraciones disminuyen con rifampicina y aumentan con itraconazol. Su absorción disminuye con el uso concomitante de antiácidos.	Hipersensibilidad al fármaco.
010.000.5 438.00	Gemcitabina	Cada frasco ampula contiene: Clorhidrato de gemcitabina equivalente a 1 g de gemcitabina.	Adultos: 1000 mg/m ² de superficie corporal, cada 7 días por 3 semanas.	4 a 6 ciclos	Náusea, vómito, edema, anemia, hipertensión, dolor torácico, bochornos y disminución de la potencia sexual, dolor óseo que cede con el tratamiento, insomnio, insuficiencia renal.	Con antiandrógenos aumentan efectos adversos.	Valorar riesgo beneficio en pacientes resistentes al tratamiento con estrógenos, antiandrógenos o con orquiectomía.
010.000.4 230.00	Etopósido	Cada ampolleta o frasco ampula contiene: Etopósido 100 mg.	Adultos: 45 a 75 mg/m ² de SC/día, por 3 a 5 días, repetir cada tres a cinco semanas. o 200 a 250 mg/m ² de SC a la semana; o 125 a 140 mg/m ² de SC/día, tres días a la semana cada cinco semanas.	4 a 6 ciclos	Mielosupresión, leucopenia y trombocitopenia. Hipotensión durante la venoclisis, náusea y vómito, flebitis, cefalea y fiebre. Alopecia.	Con warfarina se alarga el tiempo de protrombina. Con medicamentos mielosupresores aumentan efectos adversos.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: No administrar intrapleural e intratecal.
010.000.2 195.00	Ondasetron	Clorhidrato dihidratado de ondansetrón equivalente a 8 mg de ondansetrón. Envase con 10 tabletas.	Una tableta cada 8 horas, una a dos horas antes de la radioterapia.	Cinco días.	Cefalea, diarrea, estreñimiento y reacciones de hipersensibilidad.	Inductores o inhibidores del sistema enzimático microsomal hepático modifican su transformación.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en lactancia.
010.000.5 428.00	Ondasetron	Cada ampolleta o frasco ampula contiene: Clorhidrato dihidratado de ondansetrón equivalente a 8 mg de ondansetrón.	Una ampolleta, 15 minutos antes de la quimioterapia. Repetir a las 4 y 8 horas después de la primera dosis. Infusión intravenosa: 1mg/hora hasta por 24 horas.	Dosis antes de Quimioterapia	Cefalea, diarrea, estreñimiento y reacciones de hipersensibilidad.	Inductores o inhibidores del sistema enzimático microsomal hepático modifican su transformación.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Valorar riesgo beneficio en lactancia.
010.000.5 435.00	Paclitaxel	Cada frasco ampula contiene: Paclitaxel 300 mg.		4 a 6 ciclos	Anemia, trombocitopenia, leucopenia, hepatotoxicidad, bradicardia, hipotensión, disnea, náusea, vómito, neuropatía periférica.	Con cisplatino, etopósido, carboplatino y fluorouracilo incrementa la mielo-toxicidad. Con ketoconazol disminuye su efecto.	Hipersensibilidad al fármaco y medicamentos formulados con aceite de ricino polioxitilado.

Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas

010.000.6 153.00	Pembroli- zumab	Cada frasco ampula contiene: Pembrolizumab 100 mg Envase con un frasco ampula con 4 ml de solución (100 mg/4 ml).	Adultos: 200 mg administrados como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable..		Diarrea, eritema, prurito, piel seca y acné. Se presentan habitualmente en el primer mes del tratamiento y son reversibles.	Sus concentraciones disminuyen con rifampicina y aumentan con itraconazol.	Hipersensibilidad al fármaco.
010.000.5 453.00	Pemetrexed	Pemetrexed disódico heptahidratado o Pemetrexed disódico equivalente a 500 mg de pemetrexed.	500 mg/m ² de superficie corporal administrada como una infusión intravenosa durante 10 minutos en el primer día de cada ciclo de 21 días.	4 a 6 ciclos	Anemia, leucopenia, neutropenia, náusea, vómito, anorexia, estomatitis, faringitis, diarrea, constipación, fiebre, fatiga, transaminasemia, erupción y/o descamación cutánea, prurito, alopecia.	Aumentaría sus efectos adversos con depresores de la médula ósea. Cuando su uso se asocia a cisplatino los AINE deben ser utilizados con precaución.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: embarazo, enfermedades mielosupresivas. Fiebre y neutropenia.
010.000.4 435.00	Vinorelbina	Cada frasco ampula contiene: Ditratrato de vinorelbina 10 mg.	20 a 30 mg/m ² de superficie corporal / semana.		Náusea, vómito, astenia, alopecia, anemia, granulocitopenia, leucopenia, dolor en el pecho, neuropatía periférica.	Con medicamentos mielosupresores aumenta la toxicidad hematológica.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática, agranulocitosis.
010.000.4 445.00	Vinorelbina	Cada cápsula contiene: Bitartrato de vinorelbina equivalente a 20.00 mg	Adultos: 60 mg/ m ² de área de superficie corporal, administrados una vez a la semana.	4 a 6 ciclos	Náusea, vómito, astenia, alopecia, anemia, granulocitopenia, leucopenia, dolor en el pecho, neuropatía periférica.	Con medicamentos mielosupresores aumenta la toxicidad hematológica.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática, agranulocitosis.
010.000.4 446.00	Vinorelbina	Cada cápsula contiene: Bitartrato de vinorelbina equivalente a 30.00 mg	Adultos: 60 mg/ m ² de área de superficie corporal, administrados una vez a la semana.	4 a 6 ciclos	Náusea, vómito, astenia, alopecia, anemia, granulocitopenia, leucopenia, dolor en el pecho, neuropatía periférica.	Con medicamentos mielosupresores aumenta la toxicidad hematológica.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia hepática, agranulocitosis.

3.4. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Diagnóstico y Tratamiento de Cáncer Pulmonar de Células no Pequeñas**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de guías de práctica clínica y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en inglés y español
- Documentos publicados los últimos 10 años
- Documentos enfocados diagnóstico y tratamiento.
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma, diferente al español o inglés.

3.4.1. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando los términos MeSh Carcinoma, Non-Small-Cell Lung considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **54** resultados, de los cuales se utilizaron **11** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/therapy"[Mesh]) Filters: Guideline; Practice Guideline; published in the last 10 years; Humans; English;	11 documentos obtenidos

Además, se realizó la búsqueda de GPCs en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB**	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
NICE	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung (Guidance)	25	0
SIGN	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	1	1
ACCP	Thoracic Oncology	26	3
TOTAL		52	4

3.4.2. Búsqueda de Revisiones Sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con los términos MeSh Carcinoma, Non-Small-Cell Lung considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **201** resultados, de los cuales se utilizaron **8** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/therapy"[Mesh]) Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Full text; published in the last 10 years; Humans; English	201 documentos obtenidos

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung	25	1
TOTAL		25	1

3.4.3. Búsqueda de Ensayos Clínicos Aleatorizados

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando con los términos MeSh Carcinoma, Non-Small-Cell Lung. Se obtuvieron **2190** resultados, de los cuales se utilizaron **17** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/therapy"[Mesh]) Filters: Randomized Controlled Trial; Clinical Trial; Full text; published in the last 10 years; Humans; English;	2190 documentos obtenidos

3.4.4. Búsqueda de Estudios Observacionales

La búsqueda se realizó en PubMed de estudios observacionales de acuerdo a los criterios definidos, utilizando con los términos MeSh Carcinoma, Non-Small-Cell Lung. Se obtuvieron **162** resultados, de los cuales se utilizaron **8** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
"Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung/therapy"[Mesh]) Filters: Observational Study; Full text; published in the last 10 years; Humans; English	162 documentos obtenidos

3.4.5. Búsqueda de información complementaria

Para el desarrollo y sustento de la información utilizada en los apartados de introducción y justificación se realizaron una serie de búsquedas en los sitios Web del área clínica que se presentan a continuación:

SITIOS WEB	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
American Joint Committee on Cancer	1
American Cancer Society	1
Infectious Diseases Society of America	1
IASLC Lung Cancer Staging Project	1
Eastern Cooperative Oncology Group	1
WHO	2
Google académico	7
GRADE guidelines	1
Total	15

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de 2698, de los cuales se utilizaron 63 en la integración de esta GPC.

3.5. Escalas de Gradación

Cuadro 1. Niveles de evidencia para estudios de terapia por NICE

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertas/os

*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación, Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Grados de recomendación para estudios de terapia (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal.
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.

National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

CUADRO 2. Nivel de Evidencias y Recomendaciones. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-“ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación.	

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
D(BPP)	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía

Adaptado de: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Patients With Dementia. A National Clinical Guideline. 2006.

CUADRO 3. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN.
[ADAPTADO DE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA)]

Nivel de Evidencia	
I	Evidencia de al menos un gran ensayo aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metanálisis de ensayos aleatorios bien conducidos sin heterogeneidad
II	Pequeños ensayos aleatorios o grandes ensayos aleatorizados con sospecha de sesgo (calidad metodológica más baja) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada
III	Estudios prospectivos de cohorte
IV	Estudios prospectivos de cohorte o casos y controles
V	Estudios sin grupo control, reportes de casos, opinión de expertos
Grados de Recomendación	
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, Recomendación fuerte
B	Evidencia fuerte o moderada para la eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado
C	Insuficiente nivel de eficacia o el beneficio no supera el riesgo (eventos adversos, costos, ...), opcional
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para un resultado adverso, generalmente no recomendado
E	Evidencia sólida contra la eficacia o para un resultado adverso, nunca recomendado

Adaptado de: Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001; 33(2): 139–144.

CUADRO 4. CATEGORÍA DE EVIDENCIA Y CONSENSO NCCN 2018

NIVEL DE EVIDENCIA	
Categoría 1	Basándose en las evidencias de alto nivel, hay un consenso uniforme en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada
Categoría 2A	Basándose en las evidencias de menor nivel, hay un consenso uniforme en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada
Categoría 2B	Basándose en las evidencias de menor nivel, hay un consenso en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada
Categoría 3	Basándose en las evidencias de cualquier nivel, hay un gran desacuerdo en la NCCN en cuanto a que la intervención es adecuada

TODAS LAS RECOMENDACIONES SON 2A SALVO QUE SE INDIQUE LO CONTRARIO

Adaptado de: Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Hughes M, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018 Jul;16(7):807-821.

CUADRO 5. GRADOS DE RECOMENDACIÓN SEGÚN EL AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS (ACCP) GRADING SYSTEM

GRADO DE RECOMENDACIÓN	BENEFICIO FRENTE A RIESGO	FUERZA METODOLÓGICA DE LA EVIDENCIA DE SOPORTE	IMPLICACIONES
1A. Recomendación fuerte, evidencia de alta calidad	Los beneficios superan claramente a los riesgos o viceversa.	Evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados sin limitaciones importantes o, excepcionalmente, evidencia fuerte de estudios observacionales.	Recomendaciones que pueden aplicarse en la mayoría de los pacientes y en la mayoría de las circunstancias. Más investigación es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
1B. Recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad	Los beneficios superan claramente a los riesgos o viceversa.	Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, evidencia directa o imprecisa) o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	Recomendación que puede aplicarse en la mayoría de los pacientes y en la mayoría de las circunstancias. La investigación de alta calidad bien puede tener un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
1C. Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad	Los beneficios superan claramente a los riesgos o viceversa.	Evidencia de al menos un resultado crítico de estudios observacionales, series de casos o de ensayos clínicos aleatorizados con defectos serios o evidencia indirecta.	Recomendación que puede aplicarse a la mayoría de los pacientes y en muchas de las circunstancias. La investigación de alta calidad es probable que tenga un efecto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
2A. Recomendación débil, evidencia de alta calidad	Los beneficios se balancean estrechamente con los riesgos.	Evidencia consistente de ensayos clínicos aleatorizados, sin limitaciones importantes o excepcionalmente evidencia fuerte de estudios observacionales.	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, de los pacientes o de los valores sociales. Más investigación es muy poco probable que cambie nuestra confianza en la estimación del efecto.
2B. Recomendación débil, evidencia de moderada calidad	Los beneficios se balancean estrechamente con los riesgos.	Evidencia de ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos, evidencia indirecta o imprecisa) o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias, de los pacientes o de los valores sociales. La investigación de alta calidad bien puede tener un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
2C. Recomendación débil, evidencia de baja calidad	Incertidumbre en el cálculo de beneficios y los riesgos, los cuales pueden estar balanceados.	Evidencia de al menos un resultado crítico de estudios observacionales, series de casos o de ensayos clínicos aleatorizados con defectos serios o evidencia indirecta.	Otras alternativas pueden ser igualmente razonables. La investigación de alta calidad es probable que tenga un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y pueda cambiar la estimación.

Adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6.

3.6. Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):	Cáncer pulmonar de células no pequeñas		
CIE-9-MC / CIE-10	C34.X Tumor maligno pulmonar		
Código del CMGPC:	GPC-IMSS-030-19		
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
Diagnóstico y tratamiento de cáncer pulmonar de células no pequeñas			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Adultos 19 a 44 años, Mediana edad 45 a 65 años, Adultos mayores 65 años.	Médicos Especialistas, Médicos Generales, Médicos Familiares, Estudiantes.	Segundo y tercer nivel.	(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
PREVENCIÓN			
Se debe advertir a todos los pacientes fumadores y/o si existe sospecha de diagnóstico de cáncer de pulmón, sobre dejar el hábito tabáquico, y explicar los beneficios sobre eliminar el tabaquismo.			
Se recomienda el uso de un protocolo basado en tomografías de tórax de baja dosis anual como herramienta en la detección oportuna de los pacientes con un índice tabáquico igual o mayores a 30 cajetillas/año, con una edad entre 55 y 74 años.			
DIAGNÓSTICO			
Se recomienda utilizar la estadificación en etapas clínicas de acuerdo a la TNM de la AJCC con el fin de estandarizar el tratamiento y el pronóstico del cáncer pulmonar de células no pequeñas. (Ver Cuadro 2, 3A y 3B).			
En todos los pacientes con un nódulo pulmonar sospechoso (mayor de 8 mm) por radiografía de tórax y/o TAC se recomienda la revisión de todo su historial de pruebas de imagen y realizar una TAC de alta resolución para ayudar a la caracterización de la lesión.			
La broncoscopia es la prueba recomendada para obtener una muestra diagnóstica por biopsia de cualquier lesión visible, para el análisis patológico en tumores centralmente localizados en estadios I- III.			
Para los tumores de pulmón con contacto a la pared torácica, que permitan un acceso percutáneo, se recomienda la aspiración con aguja fina o aguja de corte, guiado por estudios de imagen, principalmente ultrasonografía.			
TRATAMIENTO			
La resección anatómica (lobectomía) es la técnica de elección en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios I y II en pacientes que pueden tolerarla funcionalmente.			
Se recomienda ofrecer adyuvancia a los adultos en etapa clínica II y III completamente resecados con un buen estado funcional con esquema basado en platino por 3 o 4 ciclos.			
Para quimioterapia (Qt) adyuvante, es preferible una doble combinación de fármacos con cisplatino.			
En pacientes con CPCNP con etapa clínica III con enfermedad no resecable, se recomienda la RT-QT concomitante			
En pacientes con tumores de sulcus superior potencialmente resecables, la RT-QT concomitante es de primera elección. Se opta por el esquema con QT/RT con dosis 45-50 Gy.			
No existe una única combinación de quimioterapia basada en platino para la etapa avanzada del CPCNP. Sin embargo, la combinación con pemetrexed se restringen para histología no escamosa o epidermoide).			
Se recomienda el tratamiento de primera línea con Gefitinib en aquellos pacientes con mutaciones sensibilizadoras de EGFR.			
No está indicado ofrecer tratamiento de segunda línea a pacientes con mal estado general (ECOG 3-4, Ver cuadro 5) o con pérdida de peso mayor al 10%.			

Se recomiendan dosis de RT paliativa torácica a dosis de 30Gy en 10 fracciones en pacientes con buen estado funcional (ECOG 0-1).	
Para pacientes con un estado funcional deficiente (ECOG 2-3) o que busquen un esquema de tratamiento más corto se puede utilizar esquemas más cortos por ejemplo: 20 Gy en 5 fracciones, 17 Gy en 2 fracciones semanales, 10Gy en 1 fracción, todas ellas brindan un alivio sintomático con menos efectos secundarios.	
Se recomienda que todos los pacientes con cáncer pulmonar tengan acceso a cuidados paliativos especializados.	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4. GLOSARIO

Adyuvante: Tratamiento oncológico (radioterapia, quimioterapia o ambos) administrado posteriormente al manejo radical (cirugía).

Biopsia con aguja fina: Procedimiento diagnóstico, utilizado para extraer células de una lesión sospechosa de malignidad que se localiza en forma profunda, empleando una aguja delgada, conectada a una jeringa y realizando una aspiración enérgica. Más que una biopsia es una citología y su inconveniente es que no da un diagnóstico de certeza. Se puede realizar guiado por TAC o ecografía.

Biopsia incisional: Es la biopsia en la que se corta o se extirpa quirúrgicamente, sólo un trozo de tejido, masa o tumor. Este tipo de biopsia se utiliza más frecuentemente en los tumores de tejidos blandos, para distinguir patología benigna de la maligna, en órganos que no se pueden extirpar o porque la lesión es muy grande o difusa.

Biopsia Trucut: Biopsia que permite conseguir varios cilindros de tejido para su estudio, requiere de anestesia local y una pequeña incisión.

Cirugía: Práctica médica que implica la manipulación mecánica de estructuras anatómicas con fines médicos, diagnósticos o terapéuticos.

Enfermedad temprana: Cáncer de pulmón localizado en un solo sitio anatómico, y susceptible de tratamiento radical quirúrgico.

Enfermedad metastásica o avanzada: Cáncer de pulmón localmente avanzado irresecable, y/o con metástasis a distancia.

ESMO: (European Society for Medical Oncology) Sociedad Europea de Oncología Médica.

Estado funcional (ECOG): Escala clínica, que valora el estado funcional del paciente oncológico que va del puntaje 0 a 5.

Factor de riesgo: Condición que eleva la probabilidad de que una persona desarrolle cierta enfermedad.

Grado histológico: Escala de acuerdo a diferenciación de las células tumorales, que por sí mismas tienen un factor pronóstico. Escala de grado 1 al 3 de bien diferenciado a indiferenciado (bajo o alto grado).

Gy: De acuerdo con el sistema internacional de unidades, es la unidad de dosis absorbida de radiación por unidad de masa (Kilogramo).

Linfadenectomía: Es un procedimiento quirúrgico que implica la remoción de ganglios linfáticos para su análisis o como tratamiento.

Marcadores Tumorales (MT): Sustancias orgánicas (proteínas) que aumentan a nivel plasmático u otros fluidos corporales o tejidos y que sugieren la presencia de ciertos tipos de cánceres, ej: alfafetoproteína.

Mejores cuidados de soporte: Tratamiento que incluye manejo del dolor, nutrición, apoyo psicológico. Que puede ser concomitante con tratamiento sistémico como quimioterapia, o solo al final de la vida.

NCCN: (National Comprehensive Cancer Network) Alianza internacional de centros líderes en el manejo contra el cáncer.

Neoadyuvante: Tratamiento oncológico (Radioterapia, quimioterapia o ambos) que son administrados previo al tratamiento radical (cirugía).

Adyuvante: Tratamiento oncológico (Radioterapia, quimioterapia o ambos) que son administrados después del tratamiento radical (cirugía), con intención de disminuir recurrencias.

Quimioterapia: El uso de drogas para eliminar células cancerosas, prevenir su reproducción o enlentecer su crecimiento, sea en monodroga o en combinación.

Radioterapia externa: Es la terapia que utiliza radiaciones ionizantes generadas en un equipo o material radioactivo, y dirigidas al tumor desde fuera del paciente.

Recaída local: Recurrencia de la enfermedad en el mismo sitio del primario.

Recaída sistémica: Recurrencia de la enfermedad a sitio distante del primario, generalmente pulmón, aunque puede ocurrir en hígado, hueso y extremadamente raro en SNC.

Respuesta completa: Desaparición de las lesiones tumorales blanco, al menos 4 semanas posteriores al tratamiento sistémico.

Respuesta estable: Disminución de las lesiones tumorales en menos del 30% de la suma total de las lesiones blanco, o mismas medidas de la lesión tumoral.

Respuesta parcial: Disminución de las lesiones tumorales en más del 30% en sus diámetros mayores.

Progresión de la enfermedad: Aumento en más del 50 por ciento en el tamaño de las lesiones blanco o nueva lesión tumoral (OMS).

Seguimiento: Técnica de vigilancia clínica que permite la observación continua y programada, que incluye examen físico, imágenes, exámenes de laboratorio, con participación activa del paciente.

TNM para CPCNP: Clasificación utilizada internacionalmente para estadificar el sarcoma de partes blandas, de acuerdo con tamaño (T), invasión linfática (N) y metástasis (M) y Grado histopatológico, desarrollada por el American Joint Committee on Cáncer 2016 (AJCC).

Tratamiento adyuvante: Terapia que se inicia posterior a un tratamiento radical, con la finalidad de incrementar el tiempo libre de enfermedad, así como la supervivencia global.

Tratamiento neoadyuvante: Terapia que se inicia previo a un tratamiento primario y/o radical ya sea con quimioterapia o radioterapia. Con la finalidad de incrementar la supervivencia libre de enfermedad y/o resecabilidad e incrementar cirugías conservadoras.

Toxicidad: Efecto adverso que puede ser serio y no serio asociado al uso de quimioterapia sistémica, graduado de acuerdo a criterios de AES NCI versión 3.

Abreviaturas

BAAF: Biopsia aspiración con aguja fina

EF: Exploración física

Gy: Grays

HC: Historia clínica

QT: Quimioterapia

RMN: Resonancia magnética

RT: Radioterapia

Rx: Radiografía

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLP: Supervivencia libre de progresión

SG: Supervivencia global.

SNC: Sistema nervioso central

TAC: Tomografía axial computarizada

IMRT por sus siglas en inglés (Intensity Modulated Radiation Therapy).

VMAT por sus siglas en inglés (Volumetric Arc Therapy).

IGRT por sus siglas en inglés (Image Guided Radiotherapy).

SBRT por sus siglas en inglés (Stereotactic Body Radiation Therapy).

BED por sus siglas en inglés (Biological Effective Dose)

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Agolli L, Valeriani M, Nicosia L, Bracci S, De Sanctis V, Minniti G, Enrici RM, Osti MF. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) in Pulmonary Oligometastatic/Oligorecurrent Non-small Cell Lung Cancer Patients: A New Therapeutic Approach. *Anticancer Res.* 2015 Nov;35(11):6239-45.
2. AJCC. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition. Editor. Mahul B. Amin. Chapter Lung. Chicago, 2016. Pp 431-456
3. Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos Escuin JS, et al. Recommendations of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery on the diagnosis and treatment of non-small-cell lung cancer, *Arch Bronconeumol* 2016 May;52 Suppl 1:2-62.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018-American Cancer Society. Acceso agosto 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>.
5. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
6. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, Castillo-Fernandez O, Meyerson M, Amieva-Rivera E, Campos-Parra AD, Carranza H, Gómez de la Torre JC, Powazniak Y, Aldaco-Sarvide F, Vargas C, Trigo M, Magallanes-Maciel M, Otero J, Sánchez-Reyes R, Cuello M. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol.* 2015 May;10(5):838-43.
7. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P. et al. Metaanalysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2181-90.
8. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011 Apr;64(4):401-6.
9. Bentzen SM, Trotti A. Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 10;25(26):4096-103.
10. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, Burfeind WR Jr, Harpole DH, D'Amico TA, Onaitis MW. Pulmonary function tests do not predict pulmonary complications after thoracoscopic lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2010 Apr;89(4):1044-51.
11. Besse B, Adjei A, Baas P, Meldgaard P, Nicolson M, Paz-Ares L, Reck M, Smit EF, Syrigos K, Stahel R, Felip E, Peters S; Panel Members; ESMO. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol.* 2014 Aug;25(8):1475-84.
12. Bria E, Milella M, Cuppone F, Novello S, Ceribelli A, Vaccaro V, et al. outcome of advanced NSCLC patients harboring sensitizing EGFR mutations randomized to EGFR tyrosine kinase inhibitors or chemotherapy as first-line treatment: a meta-analysis. *Ann oncol* 2011;22(10):2277-85.
13. Brunelli A, Cassivi SD, Fibla J et al. External validation of the recalibrated thoracic revised cardiac risk index for predicting the risk of major cardiac complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 445-448.
14. Brunelli A, Varela G, Salati M et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 199-203.

15. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative-intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e437S-e454S.
16. D Planchard S Popat K Kerr S Novello E F Smit C Faivre-Finn T S Mok M Reck P E Van Schil M D Hellmann et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29 (Supplement_4):iv192-iv237.
17. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening 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):e78S-e92S.
18. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V, Hatzidaki d, Takeda K, Wachters FM, et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin oncol* 2009;27(11):1836-43.
19. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(2): 139–144.
20. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Hughes M, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jul;16(7):807-821.
21. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP 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: 591 –598
22. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S77-85.
23. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar 1;37(4):745-51.
24. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the stage grouping in the forthcoming (8th) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:39-51 with permission from Elsevier.
25. 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.
26. Harders SW, Madsen HH, Rasmussen TR, Hager H, Rasmussen F. High resolution spiral CT for determining the malignant potential of solitary pulmonary nodules: refining and testing the test. *Acta Radiol*. 2011 May 1;52(4):401-9.
27. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2016. Acceso junio 2018. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
28. Huggenberger IK, Andersen JS. Predictive value of the official cancer alarm symptoms in general practice--a systematic review. *Dan Med J*. 2015 May;62(5). pii: A5034.
29. Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ*. 2007 May 19;334 (7602):1040.
30. Kerr KM, Bubendorf L., Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello T, O'Byrne K, Stahel R, Peters S, Felip E & Panel Members. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25:1681–90.

31. Liao WY, Chen MZ, Chang YL, Wu HD, Yu CJ, Kuo PH, Yang PC. US-guided transthoracic cutting biopsy for peripheral thoracic lesions less than 3 cm in diameter. *Radiology*. 2000 Dec;217(3):685-91.
32. Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 601–607.
33. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, Wersäll P, Karlsson K, Friesland S, Lewensohn R. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT - the Nordic experience. *Acta Oncol*. 2015;54(8):1096-104.
34. Liptay MJ, Basu S, Hoaglin MC, Freedman N, Faber LP, Warren WH, Hammoud ZT, Kim AW. Diffusion lung capacity for carbon monoxide (DLco) is an independent prognostic factor for long-term survival after curative lung resection for cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Dec 15;100(8):703-7.
35. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W; American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Mar 15;79(4):965-76. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.026. Epub 2011 Jan 27.
36. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, El Naqa I, Hubbs JL, Lebesque JV, Timmerman RD, Martel MK, Jackson A. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S70-6.
37. Mazzone PJ, Silvestri GA, Patel S, Kanne JP, Kinsinger LS, Wiener RS, Soo Hoo G, Detterbeck FC. Screening for Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018 Apr;153(4):954-985.
38. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee.*Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2016;27 (Supplement 5): v1–v27.
39. 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: 4617–4625.
40. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J DT, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5(6):649-55.
41. Opoka L, Kunikowska J, Podgajny Z, Szolkowska M, Błasiński P, Błażewski K, Burakowska B, Oniszh K, Rudziński P, Bestuziy-Pozdnyov E. Spiral CT in the evaluation of solitary pulmonary lesions - own experience. *Pneumonol Alergol Pol*. 2014;82(3):198-205.
42. 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 (Clinical research ed.)* 2010;340:b5569.
43. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247–255.
44. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Ding K, Waller D, Le Chevalier T; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3552-9.

45. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; 28 (Suppl 4): iv1–iv21.
46. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088.
47. Rodrigues G, Choy H, Bradley J, Rosenzweig KE, Bogart J, Curran WJ Jr, et al. Definitive radiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer: executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(3):141–8
48. Rodrigues G, Videtic GM, Sur R, Bezjak A, Bradley J, Hahn CA, Langer C, Miller KL, Moeller BJ, Rosenzweig K, Movsas B. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2011 Apr-Jun;1(2):60–71.
49. Rowell N, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2.
50. Sabur NF, Chee A, Stather DR, MacEachern P, Amjadi K, Hergott CA, et al. The impact of tunneled pleural catheters on the quality of life of patients with malignant pleural effusions. *Respiration* 2013;85(1):36–42.
51. Sacher AG, Le LW, Leighl NB et al. Elderly patients with advanced NSCLC in phase III clinical trials: are the elderly excluded from practice-changing trials in advanced NSCLC? *J Thorac Oncol* 2013; 8: 366 – 368.
52. Salazar MC, Rosen JE, Wang Z, Arnold BN, Thomas DC, Herbst RS, Kim AW, Detterbeck FC, Blasberg JD, Boffa DJ. Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery. *JAMA Oncol*. 2017 May 1;3(5):610–619. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5829.
53. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543–3551.
54. SIGN 137. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of lung cancer. Edinburgh: SIGN 2014. (SIGN publication no.137). February 2014. Disponible en www.sign.ac.uk
55. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(3 Suppl):149S–160S.
56. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy—a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003 Sep;15(6):345–52.
57. Talapatra K, Panda S, Goyle S, Bhadra K, Mistry R. Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2016 Apr-Jun;12(2):515–9.
58. Tan WW, Huq S, W ML, Karim NA. Non-Small cell lung cáncer. Medscape. Updated jul 2018. (Acceso: septiembre 2018), Disponible en: www.emedicine.medscape.com/article/279960-overview
59. Taus Á, Aguiló R, Curull V, Suárez-Piñera M, Rodríguez-Fuster A, Rodríguez de Dios N, Pijuan L, Zuccarino F, Vollmer I, Sánchez-Font A, Belda-Sanchis J, Arriola E. Impact of 18F-FDG PET/CT in the treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol*. 2014 Mar;50(3):99–104.
60. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2015; Vol 7. 412.
61. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I; WHO Panel. 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):1243-1260.

62. Vollmer I, Gayete A. Chest ultrasonography. Arch Bronconeumol. 2010 Jan;46(1):27-34.
63. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S86-93.
64. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, da Cunha Santos G, Geddie W, Boerner S, Le LW, Keshavjee S. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Dec;142(6):1393-400.

6. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

7. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Efraín Arizmendi Uribe	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dra. Dulce Alejandra Balandrán Duarte	Coordinadora Técnica de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador
Lic. Óscar Percastegui Cerna	Analista Coordinador