



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

REPORTE DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Nivolumab para el tratamiento del
cáncer de pulmón de células no
pequeñas***

**Nivolumab for the treatment of non-small cell lung
cancer**

Informe de Respuesta Rápida N°479

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Julio de 2016

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Martin Oubiña
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey-Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida Nº 479

Nivolumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Fecha de realización: Julio de 2016
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Roberto Klappenbach
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Natacha Larrea
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Belén Rodriguez
Dra. Anastasia Secco
Lic. Mónica Soria
Dra. Natalie Soto
Dra. Elena Tapia López

Para Citar este informe:

Oubiña M, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. *Nivolumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas*. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 479, Buenos Aires, Argentina. Julio 2016. Disponible en www.iecs.org.ar.

NIVOLUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

CONCLUSIONES

La evidencia acerca de la efectividad y seguridad del nivolumab como tratamiento de segunda línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, en comparación con el docetaxel es de alta calidad. El nivolumab se asoció a una mayor supervivencia global de aproximadamente tres meses y a una menor incidencia de efectos adversos. No se encontró evidencia como tratamiento de primera línea. Las guías de práctica clínica de las principales sociedades de oncología consideran este tratamiento como una opción en la población mencionada. Así mismo, los agentes financiadores privados de salud estadounidenses relevados brindan su cobertura como tratamiento de segunda línea en dichos pacientes. El alto costo de este tratamiento y la falta de evidencia local sobre su costo-efectividad limitan la posibilidad de hacer una recomendación generalizada sobre su cobertura a nivel de los sistemas de salud.

NIVOLUMAB FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

CONCLUSIONS

The evidence on the effectiveness and safety of nivolumab as second line treatment for advanced non-small cell lung cancer, compared with docetaxel is of high quality. Nivolumab was associated with a longer overall survival of approximately three months and a lower incidence of adverse effects. No evidence was found for first line treatment. The clinical practice guidelines of the main oncology societies consider it a therapeutic alternative for the above mentioned population. In addition, the assessed U.S. private health sponsors cover it as second line treatment in these patients. Its high cost and the lack of local evidence on its cost-effectiveness limit the possibility of making a general recommendation on its coverage at health system level.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de pulmón es la causa de muerte por cáncer más frecuente, siendo responsable del 24% de las muertes por cáncer en hombres y 21% en mujeres.¹

La sobrevida global considerando todos los estadios a los 5 años es de 17,4%, mientras que en el caso del estadio IV es del 2%.²

Se clasifica según su tipo histológico en cáncer de células pequeñas (CPCP) y en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP), el cual representa el 85 a 90% de todos los tipos de cáncer de pulmón. Se requiere esta distinción para la adecuada estadificación, tratamiento y pronóstico. A su vez, el CPNCP es clasificado en cáncer de células escamosas (45%), adenocarcinoma (45%) o de células grandes (10%).^{3,4}

Los pacientes con CPNCP estadio I, II o III (**ver anexo 1**) son generalmente tratados con intención curativa mediante cirugía, quimioterapia, radioterapia, o bien un esquema combinado.⁵

La terapia sistémica se indica generalmente para los pacientes que se presentan con enfermedad avanzada (estadios IIIb y IV) o que presentan progresión luego del tratamiento inicial.⁵

En pacientes con CPNCP estadio avanzado con un estado de funcionamiento ECOG (del inglés, *Eastern Cooperative Oncology Group*) (**ver anexo 2**) de cero a dos, se recomienda como tratamiento estándar la quimioterapia de primera línea con esquemas de platino. En el caso de aquellos pacientes cuya enfermedad progrese luego o durante el tratamiento con dichos esquemas, se recomienda como tratamiento de segunda línea la administración de docetaxel. En el caso de pacientes con estatus ECOG mayor a dos se recomienda tratamiento paliativo.^{2,3}

En pacientes con enfermedad en estadio IV adecuadamente seleccionados según la presencia de ciertas mutaciones, la terapia dirigida molecularmente puede prolongar la sobrevida.³

Recientemente se han desarrollado agentes inmunoterapéuticos como el nivolumab para pacientes con CPNCP. Se trata de un anticuerpo monoclonal que actuaría mejorando la actividad antitumoral del sistema inmunológico.^{2,6}

Se postula el tratamiento del CPNCP con nivolumab dado que podría estar asociado a una mayor sobrevida y/o menor incidencia de efectos adversos que otras opciones de tratamiento sistémico.

2. TECNOLOGÍA

El fundamento del uso del nivolumab (Opdivo®) se basa en la expresión del receptor de muerte celular programada PD-1 (del inglés, *program death*) en linfocitos T activados. A su vez, las células tumorales expresan los ligandos PDL-1 y PDL-2, que interactúan con dicho receptor y logran inhibir la activación de linfocitos T, evitando la acción antitumoral del sistema inmunológico.²

El Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG anti PD-1, que bloquea el receptor PD-1, evitando la unión con los ligandos de las células tumorales, y de esta manera, permitiendo la actividad antitumoral del sistema inmunológico.²

Se administra en infusión intravenosa a una dosis de 3 mg/kg durante 60 minutos cada dos semanas. La mayoría de las reacciones adversas comunes son astenia, dolor músculo-esquelético, rash, anorexia, náuseas, estreñimiento, disnea, tos e hipotiroidismo.^{2,7}

En marzo de 2015, la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó el nivolumab para el tratamiento de pacientes con CPNCP metastásico con progresión de la enfermedad habiendo recibido un régimen basado en platino⁷, así como la Asociación Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en julio de 2015⁸ y la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en febrero de 2016.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura de nivolumab para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

4. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: (nivolumab [Supplementary Concept] OR OPDIVO [tiab] OR nivolumab*[tiab] OR PDCD1 protein, human [Supplementary Concept] PD-1*[tiab]) AND (Lung Neoplasms [Mesh] OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [Mesh] OR Lung Neoplasms [tiab] OR Carcinoma, Non-Small-Cell Lung [tiab]).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de

práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diversos sistemas de salud cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente informe se incluyeron dos ECAs, tres ETS tres GPC, y seis políticas de cobertura.

Sólo se encontraron documentos acerca del uso del nivolumab como tratamiento de segunda línea, no encontrándose documentos acerca de su uso como primera línea.

Borghaei⁹ y colaboradores publicaron en 2015 un ECA que incluyó 582 pacientes con CPNCP no escamoso estadio IIIb o IV con progresión de la enfermedad luego o durante la primera línea de tratamiento con un esquema de platino. La media de edad fue 62 años, con una proporción de varones del 55% y una escala de performance ECOG entre cero y uno. El seguimiento mínimo fue de 17,2 meses. El objetivo principal fue medir la sobrevida global (definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que el paciente fallece) y efectos adversos asociados al tratamiento con nivolumab en comparación con docetaxel. Se observó una mediana de sobrevida global 12,2 meses en el grupo nivolumab (IC 95% 9,7 - 15) vs. 9,4 meses en el grupo docetaxel (IC 95% 8,1 - 10,7); HR 0,73 (IC 95% 0,59 - 0,89). En cuanto a los efectos adversos severos grado tres o cuatro, se observaron en un 10% en los pacientes tratados con nivolumab vs. 54% en el grupo docetaxel, principalmente a expensas de eventos de neutropenia (27%).

Brahmer⁶ y colaboradores publicaron en 2015 un ECA que incluyó 272 pacientes con CPNCP de tipo escamoso estadio IIIb o IV, con progresión de la enfermedad luego o durante la primera línea de tratamiento con platino. La mediana de edad fue 63 años, con una proporción de varones del 74% y una escala de funcionamiento ECOG entre cero y uno (**Anexo 2**). El seguimiento mínimo fue de 11 meses. El objetivo principal fue medir la sobrevida global y los efectos adversos asociados al tratamiento con nivolumab en comparación con el tratamiento con docetaxel. Se observó una mediana de sobrevida global de 9,2 meses en el grupo nivolumab (IC 95% 7,3 – 13,3) vs. 6 meses en el grupo docetaxel (IC 95% 5,1 – 7,3); HR 0,59 (IC 95% 0,44 - 0,79). En cuanto a los efectos adversos severos, se observaron en un 7% en el grupo nivolumab vs. 55% en el grupo docetaxel, En éste último grupo el evento principal fue neutropenia en un 30% de los casos.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En 2015, el Instituto de Calidad y Eficiencia en Cuidados de la Salud de Alemania (IQWiG, del alemán *Institut für Qualität and Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)¹⁰ publicó un documento

acerca del uso del nivolumab. El mismo concluye que el efecto beneficioso del nivolumab se observó únicamente en el subgrupo de pacientes menores de 75 años. En el subgrupo de pacientes mayores de 75 años, no se observó un beneficio en cuanto a sobrevida global, aunque se plantea que esto podría deberse a un número de pacientes insuficiente para demostrar un beneficio en dicho subgrupo.

La agencia de ETS austríaca Ludwig Boltzmann Institut⁸ publicó en 2015 una evaluación sobre el nivolumab. La misma concluye que el nivolumab está indicado para tratamiento de segunda línea del CPNCP escamoso metastásico, basándose en estudios de fase III. Menciona que existen estudios que evalúan la efectividad de nivolumab como tratamiento de primera línea, cuyos resultados se encuentran pendientes.

Actualmente el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido¹¹ (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) se encuentra elaborando dos documentos acerca de la utilización de nivolumab como tratamiento del CPNCP metastásico, uno sobre el tipo escamoso y otro sobre el tipo no escamoso.

Guías de práctica clínica

En 2016 la Red de Centros para el Tratamiento Integral del Cáncer² (NCCN, del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) publicó una GPC en la cual recomienda el nivolumab como tratamiento para pacientes con CPNCP metastásico de tipo escamoso y no escamoso, cuya enfermedad haya progresado durante o después de la quimioterapia de primera línea. (categoría 1: recomendación basada en alto nivel de evidencia y con un consenso uniforme).

En 2015 la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica¹² (ASCO, del inglés *American Society of Clinical Oncology*) publicó una GPC para el tratamiento CPNCP metastásico. En la misma se recomienda como tratamiento de segunda línea el docetaxel. Sin embargo, hace referencia al nivolumab como un tratamiento de segunda o tercera línea en etapa de evaluación, para pacientes con NSCLS de tipo escamoso, que experimentan progresión durante o después de la terapia basada en platino.

En 2014 la Sociedad Europea de Oncología Médica¹³ (ESMO, del inglés *European Society Of Medical Oncology*) publicó una GPC para el tratamiento del CPNCP metastásico. En la misma no menciona al nivolumab como opción de tratamiento.

Políticas de cobertura

Los agentes financiadores privados de salud estadounidenses Aetna¹⁴, Anthem¹⁵, Blue Cross Blue Shield of Tennessee¹⁶, Blue Regence¹⁷, Blue Cross Blue Shield of New Jersey¹⁴, Health Partners¹⁵ consideran al nivolumab como médicamente necesario para el tratamiento del CPNCP metastásico como tratamiento de segunda línea. En el caso de Aetna y Anthem,

especifican que el paciente debe tener un estatus ECOG de cero a dos. En el caso de Blue Cross Blue Shield de New Jersey, especifica que el estatus ECOG debe ser entre cero y uno. Blue Cross Blue Shield of Tennessee y Health Partners, agregan la condición de que estén presentes las alteraciones genéticas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *epidermal growth factor receptor*) o, kinasa del linfoma anaplásico, (ALK, del inglés *anaplastic lymphoma kinase*), sin respuesta favorable al tratamiento con agentes específicos que actúan en dichos casos.

El agente financiador estadounidense Medicare¹⁸ brinda cobertura al tratamiento con nivolumab para el CPNCP metastásico escamoso, en pacientes cuya enfermedad haya progresado durante o luego de un tratamiento quimioterápico basado en platino.

Agentes financiadores públicos latinoamericanos no se expiden acerca de su cobertura.

El nivolumab no se encuentra incluido en el Programa Médico Obligatorio ni en el Sistema Único de reintegro.

Costo

En Argentina el costo de las ampollas conteniendo 40mg o 100mg nivolumab es de ARS 23.099,75 y ARS 57.751,12 (pesos argentinos/Julio 2016) respectivamente. El costo mensual para el tratamiento de un paciente de 70 kg ascendería a ARS 277.204, equivalentes a aproximadamente USD 18.237 (dólares estadounidenses/Julio 2016).¹⁹

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso Nacional Inter-Sociedades Sobre Carcinoma De Pulmón No Células Pequeñas (Cpncp). *Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas*: Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades; 2012:
http://www.aamr.org.ar/recursos_educativos/consensos/consenso_pulmon_2012.pdf. Accessed 2016 06 05.
2. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. Mar 2016; 14(3):255-264.
3. Midthun D. Overview of the initial evaluation, treatment and prognosis of lung cancer. UpToDate; 2016: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-treatment-and-prognosis-of-lung-cancer>. Accessed 2016 05 31.
4. Nivolumab (Opdivo) for stage IV or recurrent non-small cell lung cancer – first line. National Institute for Health Research; 2016: <http://www.hsric.nihr.ac.uk/topics/nivolumab-opdivo-for-stage-iv-or-recurrent-non-small-cell-lung-cancer-first-line/>. Accessed 2016 06 05.
5. Lilenbaum R. Overview of the treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate; 2016: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed 2016 06 06.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. Jul 9 2015; 373(2):123-135.
7. Nivolumab. U.S. Food and Drug Administration; 2015:
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm427807.htm>. Accessed 2016 05 29.
8. Nivolumab (Nivolumab BMS®) for the second-line therapy of metastatic squamous non-small cell lung cancer. *Horizon Scanning in Oncology*. Vienna: Ludwig Boltzman Institut; 2015:
http://www.akdae.de/Stellungnahmen/HSC/Nivolumab_2/HSO-53.pdf.
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. Oct 22 2015; 373(17):1627-1639.
10. Nivolumab (new therapeutic indication). *Benefit assessment according to §35a SGB V*: Institute for Quality and Efficiency in Health Care; 2015:
<https://www.iqwig.de/en/press/pressemitteilungen/press-releases/nivolumab-in-non-small-cell-lung-cancer-indication-of-major-added-benefit-for-under-75-year-olds.7060.html>. Accessed 2016 06 07.
11. Lung cancer (non-small-cell, squamous, metastatic) - nivolumab (after chemotherapy). United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence:
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag506>. Accessed 2016 06 06.
12. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Oct 20 2015; 33(30):3488-3515.
13. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruyscher D, Kerr KM, Peters S. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Sep 2014; 25 Suppl 3:iii27-39.
14. Nivolumab (Opdivo). Aetna; 2016:
http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0892.html. Accessed 2016 05 30.
15. Nivolumab (Opdivo®). Anthem; 2016:
https://www.anthem.com/medicalpolicies/policies/mp_pw_c180468.htm. Accessed 2016 05 30.
16. Nivolumab. *Medical Policy Manual*: BlueCross BlueShield of Tennessee; 2016:
<https://www.bcbst.com/mpmanual/Nivolumab.htm>. Accessed 2016 05 30.
17. Opdivo, nivolumab. Blue Regence; 2016:
<http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru390.pdf>. Accessed 2016 05 30.
18. OPDIVO (nivolumab). Medicare; 2015:
https://www.blueshieldca.com/sites/medicare/documents/PA_CY2015_OPDIVO_nivolumab_M_Cweb.pdf. Accessed 2016 06 08.
19. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum Nacional de Medicamentos.
<https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. Accessed Jul 26, 2016.

ANEXO 1. ESTADIOS DEL CANCER DE PULMÓN NO CELULAS PEQUEÑAS

FUENTE: GUIA DE LA RED DE CENTROS PARA EL TRATAMIENTO INTEGRAL DEL CÁNCER (NCCN) – JULIO 2015.

SISTEMA DE ESTADIFICACION TNM**T- Tumor primario**

- Tx El tumor primario no puede ser evaluado, o bien el tumor es demostrado por la presencia de células malignas en el esputo y lavados bronquiales pero sin visualización mediante imagenología o broncoscopia.
- T0 No hay evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar (es decir, no en el bronquio principal)
- T1a Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión
- T1b Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión
- T2 Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de los siguientes características: β Involucra bronquio principal, ≥ 2 cm distal a la carina. Invade pleura visceral. Asociado con a telectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero que no compromete todo el pulmón
- T2a Tumor > 3 cm, pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión
- T2b Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión
- T3 Tumor > 7 cm o el que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina pero sin participación de la carina; o atelectasia asociada o neumonitis obstructiva de todo el pulmón o nódulo (s) tumoral separado en el mismo lóbulo.
- T4 Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, grandes vasos, la tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo tumoral separado (s) en un lóbulo ipsilateral diferente.

N- Nodos linfáticos regionales

- Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis en peribronquial ipsilateral y / o hiliares ipsilaterales ganglios linfáticos y los ganglios intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa.
- N2 Metástasis en mediastino ipsilateral y / o subcarinal nodo (s) linfático

N3 Metástasis en mediastino contralateral, hilar contralateral, ipsilateral o contralateral escaleno, o supraclavicular nodo (s) linfático.

Metástasis

M Metástasis a distancia

Mx Metástasis a distancia no puede evaluarse

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

M1a Nódulos tumorales separados (s) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno.

M1b Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADÍOS DE CANCER DE PULMON

A El tumor de extensión superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse de manera proximal al bronquio principal, también se clasifica como T1.

B tumores BT2 con estas características se clasifican como T2a si miden ≤ 5 cm o si el tamaño no puede ser determinado, y T2b si miden $>$ de 5 cm pero ≤ 7 cm.

Carcinoma Oculto	Tx	N0	M0
Estadio O	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Estadio IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

Estadio IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
	T4	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b

* Muchos derrames pleurales (y pericárdicos) con cáncer de pulmón se deben al tumor. En algunos pacientes, sin embargo, múltiples exámenes citopatológicos de líquidos pleurales (y pericárdicos) son negativos para células tumorales, y el fluido es sanguíneo y no exudado. Cuando estos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor, el derrame debe ser excluido como un elemento de estadificación y el paciente debe ser clasificado como T1, T2, T3, o T4.

ANEXO 2. Escala del Estado Funcional del paciente, elaborado por el Grupo Cooperativo de Oncología de Estados Unidos (ECOG, del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*)

GRADO	ESTADO FUNCIONAL ECOG
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el funcionamiento de pre-enfermedad sin restricción
1	Restringido en la actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajo ligero, por ejemplo, el trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz del auto-cuidado, pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad de trabajo más prolongado que el 50% de las horas de vigilia
3	Sólo capaz de autocuidado en forma limitada; confinado a la cama o una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente dependiente; incapaz de cualquier actividad de autocuidado; totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerte