

CONSENSO VENEZOLANO SOBRE CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS 2013

ELIZABETH CURCIO⁵, PATRICIA NÚÑEZ⁶, ZULAY PASTRÁN⁵, EDUARDO GARCÍA¹, FREDDY MORILLO¹, ALDO STAMILE¹, MARIO BORIN¹, NOEL REBOLLEDO¹, MARISOL LUGLI¹, CARLOS SEGNINI¹, ZORAIDA LEAL¹, LISELOT GARRIDO¹, ERNESTINA PICHELBAVER¹, ELSY PICOT², ALICIA MACHADO², IVÁN MATA³, CELICE FERNÁNDEZ³, JACOBO MATTOU⁴, NÉSTOR SÁNCHEZ⁴, LEANDRO SUISINAS⁴, VERÓNICA ROMERO⁴, PATRICIA ARBELOA⁵, CARLOS MONTESINO⁵, BELISARIO BERRUETA⁵, NURIA MARRERO⁶, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ⁶, MARÍA IGNACIA ARRIAGA⁶, GEORGE OBLITAS⁶

¹GRUPO DE TRABAJO DE CIRUJANOS DE TÓRAX 1 Y NEUMONÓLOGOS, ²GRUPO DE TRABAJO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, ³GRUPO DE TRABAJO DE IMAGINÓLOGOS, ⁴GRUPO DE TRABAJO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA, ⁵GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGÍA MÉDICA PARA ESTADIO I Y II 5, ⁶GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGÍA MÉDICA PARA ESTADIO III Y IV

INTRODUCCIÓN

El 22 de junio de 2013 se realizó en la Sede de la Fundación BADAN (BANCODEDROGAS ANTINEOPLÁSICAS), una reunión con las diferentes especialidades involucradas en el manejo del paciente con cáncer de pulmón, para llegar a un consenso en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. A pesar del uso de la estadificación antigua (AJCC 2002) en la mayoría de los estudios discutidos en este consenso, consideramos necesario establecer una serie de recomendaciones que nos permitan mantener nuestros objetivos en la terapia individualizada

del paciente bajo un manejo multidisciplinario, más aún, con los nuevos avances en este campo, reportados en las múltiples publicaciones internacionales.

Esta reunión se realizó con un grupo selecto multidisciplinario de especialistas de toda Venezuela. Agradecemos a la Fundación BADAN por todo el soporte ofrecido.

NEUMONOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Los países en desarrollo han visto un aumento dramático en el número de fumadores y en el de muertes por este cáncer. Aunque en EE.UU ha venido declinando su incidencia y tasa de mortalidad desde el año 2000, seguirá siendo por muchas décadas más la primera causa de muerte por cáncer. Ha evolucionado desde una patología de pésimo pronóstico y poca inversión en investigación a un campo con pasos rápidos y gigantescos de nueva información que obligan a trabajar a los médicos como un equipo multidisciplinario para poder mantener actualizados los beneficios a los pacientes con cáncer de pulmón.

Recibido: 15/11/2013 Revisado: 22/12/2013

Aceptado para publicación: 12/01/2014

Correspondencia: Dra. Elizabeth Curcio. Torre del Colegio, piso 2 Oficina. C. Av. José María Vargas, Santa Fe Norte. Caracas, Venezuela.

Tel: +582129798635.

E-mail: elizabethcurcio01@gmail.com.

ESTADÍSTICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN EN VENEZUELA

En diferentes cuadros presentamos las cifras más actualizadas de incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en ambos sexos (Cuadro 1-4).

Cuadro 1

Incidencia estimada de las 12 primeras localizaciones de cáncer. Varones. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Próstata	5 152	35,64	45,53	6,13	27,46
Bronquios y pulmones	2 449	16,94	20,38	2,59	13,05
Estómago	1 586	10,97	13,06	1,55	8,45
Colon, recto y ano	1 440	6,47	7,84	0,93	7,67
Leucemias	873	6,04	6,36	0,50	4,65
Linfomas no Hodgkin	783	5,42	5,35	0,44	4,17
Laringe	732	5,06	6,16	0,79	3,90
Vejiga	650	4,50	5,43	0,62	3,46
Hígado	540	3,74	4,42	0,48	2,88
Riñón	463	3,20	3,58	0,45	2,47
Páncreas	457	3,16	3,81	0,50	2,44
Encéfalo, meninges y otros SNC	350	2,42	2,55	0,22	1,87
Otras localizaciones	3 289	26,25	30,14	3,38	17,53
Total	18 764	129,80	154,42	18,59	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 varones.

LGCN

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. Mundial de Segl.

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

Nota: Se excluyeron neoplasias malignas de piel, diferentes de melanomas, porque las estimaciones no son confiables.

DESPISTAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN

Hay evidencias clínicas en estudios aleatorios controlados que demuestran que la radiografía de tórax no es un método útil de salud pública para el despistaje de cáncer de pulmón en pacientes asintomáticos con factores de riesgo (Cuadro 5) ⁽¹⁾.

Esto no debe interpretarse como una

disminución de la importancia de la RX de tórax en la evaluación del paciente con síntomas respiratorios.

Hay estudios aleatorios controlados (*NLST: National Lung Cancer Screening Trial*) que demuestran una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón cuando se utiliza la tomografía computarizada a baja dosis como método de despistaje.

Cuadro 2

Incidencia estimada de las 12 primeras localizaciones de cáncer. Mujeres. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Glándula mamaria	4 073	27,87	29,48	3,17	21,00
Cuello uterino	4 026	27,28	27,89	2,82	20,66
Bronquios y pulmones	1 5	10,89	11,36	1,23	7,98
Colon, recto y ano	1 481	10,49	11,6	1,37	7,90
Estómago	1 049	7,32	8,04	0,93	5,52
Leucemias	749	5,65	5,92	0,62	4,25
Linfomas no Hodgkin	689	4,74	5,22	0,62	3,67
Cuerpo del útero	594	4,7	4,83	0,31	3,54
Ovario	584	3,59	3,83	0,37	2,71
Hígado	492	3,36	3,75	0,46	2,53
Páncreas	480	3,13	3,25	0,3	2,36
Encéfalo, meninges y otros SNC.	313	2,37	2,42	0,2	1,79
Otras localizaciones	3 544	26,13	25,33	2,92	16,29
Total	19 585	136,22	142,92	15,32	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 mujeres.

LGCN

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. Mundial de Seal.

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

Nota: Se excluyeron neoplasias malignas de piel, diferentes de melanomas, porque las estimaciones no son confiables.

Se recomienda utilizar este método en escenarios y pacientes similares a los utilizados en el estudio NLST hasta tener más información ⁽¹⁾.

ENFOQUE GENERAL EN LA EVALUACIÓN DE NÓDULOS PULMONARES SOLITARIOS

El nódulo pulmonar solitario se define como aquella lesión única, menor de 3 cm de diámetro visible radiológicamente y que se encuentra rodeada completamente por parénquima pulmonar, sin otras alteraciones que pudieran sugerir alguna otra patología, tales como derrame pleural, linfadenopatías, u otras. En los

pacientes con nódulos pulmonares solitarios e indeterminados visibles en la RX o TAC siempre deberán buscarse imágenes previas de ser posible.

En los pacientes con nódulos sólidos, indeterminados, estables, por al menos 2 años, sugerimos no hacer evaluaciones adicionales (Grado 2C) ⁽²⁾.

NÓDULOS SÓLIDOS > 8 mm

- Se recomienda que el clínico estime la probabilidad de malignidad bien cualitativamente mediante su juicio clínico o cuantitativamente mediante un modelo

Cuadro 3

Mortalidad por las 12 primeras localizaciones de cáncer. Varones. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Próstata	2 250	16,56	19,10	1,58	20,61
Tráquea, bronquios y pulmón	2 041	14,12	17,21	2,01	18,70
Estómago	1 164	8,06	9,71	1,05	10,66
Colon, recto y ano	752	5,20	6,22	0,68	6,89
Leucemias	483	3,34	3,64	0,31	4,42
Hígado y vías bil. intrahepáticas	458	3,17	3,81	0,40	4,20
Páncreas	397	2,75	3,36	0,40	3,64
Laringe	309	2,14	2,63	0,32	2,83
Linfomas no Hodgkin	291	2,01	2,31	0,25	2,67
Riñón, pelvis renal y uréter	263	1,76	1,84	0,27	2,32
Esófago	239	1,65	2,01	0,23	2,19
Encéfalo, meninge y otros SNC.	238	1,65	1,91	0,18	2,18
Otras localizaciones	2 041	14,12	16,86	1,69	18,7
Total	10 916	75,51	90,0	9,36	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 varones.

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. Mundial de Segi.

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

validado (Grado 2C) (Cuadro 6) ⁽³⁾.

- En caso de una probabilidad de malignidad entre el 5 % y el 65 % sugerimos se realice un PET-CT para caracterizar el nódulo (Grado 2C) y si la probabilidad de malignidad es superior al 65 % no realizar PET-CT sino proceder a biopsia por cirugía.

- Cuando el paciente, completamente informado, decide asumir una conducta no agresiva
- Los controles tomográficos en estos pacientes deberán ser entre 3 y 6 meses, 9 y 12 meses y 18 a 24 meses.
- Se realizarán cortes finos, tomografía sin contraste y de baja dosis.

Recomendamos TAC seriadas en los siguientes casos (Grado 2C)

- Probabilidad de malignidad muy baja <5 %
- Probabilidad de malignidad baja (<30 % a 40 %) con PET-CT negativo o que no aumenta >15 UH en la TAC dinámica con contraste
- Cuando la PAF no es concluyente y la lesión no es hiper-metabólica en el PET-CT

Recomendamos biopsia no quirúrgica en los siguientes casos

- Cuando exista discordancia entre hallazgo de imágenes y probabilidad clínica de malignidad.
- Cuando la probabilidad de malignidad sea baja a moderada (entre 10 % y 60 %)

Cuadro 4

Mortalidad por las 12 primeras localizaciones de cáncer. Mujeres. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Glándula mamaria	1 697	11,80	12,51	1,35	16,53
Cuello uterino	1 516	10,54	10,88	1,13	14,75
Tráquea, Bronquios y Pulmón	1 295	8,41	9,09	1,04	11,77
Estómago	765	5,32	5,60	0,58	7,45
C olon, recto y ano	758	5,27	5,57	0,58	7,38
Páncreas	417	2,90	3,16	0,36	4,06
Leucemias	415	2,89	2,93	0,25	4,05
Hígado y vías bil intrahepáticas	409	2,84	3,03	0,33	3,98
Ovario	409	2,78	2,98	0,34	3,90
Cuerpo del útero	276	1,92	2,69	0,22	2,69
Encéfalo, meninges y otros SNC.	226	1,57	1,67	0,18	2,20
Linfomas no Hodgkin	224	1,58	1,62	0,16	2,18
Otras localizaciones	1 836	13,6	13,73	1,47	19,05
Total	9 964	71,41	75,45	7,38	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 mujeres

LGCN

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. mundial de Segi.

T.Ac74: Riesgo porcentual de morir por cáncer si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

- Cuando se sospecha de una lesión benigna que requiere tratamiento médico específico.
- Cuando el paciente, completamente informado, solicita prueba de un diagnóstico de malignidad previo a la cirugía, en especial cuando hay alto riesgo de complicaciones.

Recomendamos diagnóstico por cirugía en los siguientes casos

- Alta probabilidad de malignidad (>65 %)
- Nódulo con alto consumo de la glucosa marcada en el PET-CT
- Cuando la PAF es sospechosa de malignidad
- Cuando el paciente, completamente informado,

prefiere un procedimiento diagnóstico definitivo.

- Los pacientes que requieran diagnóstico por cirugía, el procedimiento recomendado es la toracoscopia con biopsia en cuña o en su defecto la toracotomía.
- Podrán requerirse técnicas de localización avanzada o toracotomía abierta cuando se trate de nódulos pequeños o profundos o cuando no se disponga de la tecnología en el centro asistencial.

NÓDULOS SÓLIDOS ≤ 8 mm

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO TOMOGRÁFICO (GRADO 2C)

Cuadro 5. Sistema de recomendación por grados ⁽¹⁾

Grado de recomendación	Beneficio vs. riesgo y costo	Fortaleza metodológica de las pruebas correspondientes	Implicaciones
Fuerte recomendación, Pruebas de alta calidad (1A)	Beneficios superan claramente los riesgos y costos o viceversa	Evidencia consistente de los estudios controlados aleatorizados y sin limitaciones importantes o excepcionalmente fuerte evidencia de estudios observacionales	La recomendación se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias. Además la investigación es muy poco probable que cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.
Fuerte recomendación, Pruebas de moderada calidad (1B)	Beneficios superan claramente los riesgos y costos o viceversa	Las pruebas de estudios controlados aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos indirectos o imprecisa), o muy fuerte evidencia a partir de estudios observacional	La recomendación se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias. La investigación de alta calidad puede tener un importante impacto sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Fuerte recomendación, Pruebas de baja calidad (1C)	Beneficios superan claramente los riesgos y costos o viceversa	La evidencia de al menos un resultado fundamental de los estudios observacionales, series de casos o estudios controlados aleatorizados con defectos graves o evidencia indirecta	La recomendación se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias. La investigación de alta calidad puede tener un importante impacto sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
Débil recomendación; Pruebas de alta calidad (2A)	Beneficios balanceados con riesgos y costos	La evidencia consistente de los estudios controlados aleatorizados sin limitaciones importantes o evidencia fuerte excepcional de los estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o de los pacientes o los valores sociales. Además la investigación es muy poco probable que cambien nuestra confianza en la estimación del efecto
Débil recomendación; Pruebas de moderada calidad (2B)	Beneficios balanceados con riesgos y costos	La evidencia de los estudios controlados aleatorizados con importante limitaciones (resultados inconsistente, defectos, indirecto o impreciso), o estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o de los pacientes o los valores sociales. La alta calidad de la investigación puede tener un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
Débil recomendación; Pruebas de baja calidad (2C)	La incertidumbre en las estimaciones de beneficios, los riesgos y los costos pueden ser muy equilibrados	Evidencia por al menos un resultado crítico de los estudios observacionales, serie de casos, o de estudios controlados aleatorizados con defectos serios o evidencia indirecta	Otras alternativas pueden ser igualmente razonables. La alta calidad de la investigación puede tener un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación

Cuadro 6. Modelo de validación⁽³⁾

Criterio de evaluación	Probabilidad de malignidad		
	Bajo (<5 %)	Intermedio (5 %-65 %)	Alto (<65 %)
Solo factores clínicos (determinado por el juicio clínico y/o el uso del modelo validado)	Joven, fuma menos, sin cáncer previo, el tamaño de los nódulos es más pequeños, los márgenes regulares, y/o la localización en el lóbulo no superior	Características de una mezcla de baja y alta probabilidad	Más viejo, fuma bastante, cáncer previo, de gran tamaño, márgenes irregular / espiculados y /o localizado en el lóbulo superior
Resultados del escáner FDG-PET	Probabilidad clínica baja- moderada y baja actividad FDG-PET	Débil o moderada actividad del FDG-PET escáner	Nódulo hiper-metabólico intensamente
Resultados de la biopsia no quirúrgica (Broncoscopia o TTNA)	Diagnóstico benigno específico	Sin diagnóstico	Sospechosas por malignidad
Vigilancia del escáner CT	Resolución o resolución cercana completa, el tamaño decrece progresivo o persistente, o no crece superior > 2 y (nódulo sólido) o > 3-5 y (nódulo sub-sólido)	NA	Clara evidencia de crecimiento

SIN FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER

- Nódulos < 6 mm: TAC al año y si no se registra ningún cambio no necesita nuevo control.
- Nódulos entre 4 y 6 mm: TAC al año sin nuevo control si no se registra ningún cambio
- Nódulos > 6 y < 8 mm TAC entre 6 y 12 meses y luego entre los 18 y 24 meses si no se aprecia ningún cambio.

CON FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER

- Nódulos ≤ 4 mm deberán ser reevaluados con TAC a los 12 meses sin necesidad de estudios adicionales si no hay cambios
- Nódulos > 4 mm hasta 6 mm deberán seguirse con TAC entre 6 y 12 meses y luego entre 18 y 24 meses si no experimentan cambios
- Nódulos > 6 mm hasta 8 mm deberán seguirse inicialmente entre 3 y 6 meses y luego entre 9 y 12 meses y nuevamente a los 24 meses

si no experimentan cambios

NÓDULOS NO SÓLIDOS (VIDRIO ESMERILADO)

- Nódulo ≤ 5 mm: no requieren más evaluación
- Nódulo ≥ 5 mm: control con TAC a los tres meses y según evolución, TAC anual por al menos 3 años y/o biopsia.

NÓDULOS EN PARTE SÓLIDO (>50 % VIDRIO ESMERILADO)

- En nódulos ≤ 8 mm: hacer control de TAC a los 3, 12 y 24 meses seguido por una TAC anual por 1 a 3 años más.
- En nódulos > 8 mm: TAC a los 3 meses seguido por PET-CT, biopsia no quirúrgica y/o resección quirúrgica para aquellos nódulos que persistan.

UNO O MÁS NÓDULOS ADICIONALES DETECTADOS EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO

La clasificación y apropiado tratamiento de estos casos es difícil y requiere evaluación multidisciplinaria. En el caso de un nódulo dominante y uno o más nódulos adicionales, cada nódulo deberá ser evaluado individualmente y no debería negarse tratamiento curativo a menos que exista confirmación histopatológica que confirme la presencia de múltiples metástasis (Grado 2C).

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN

En todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón se recomienda confirmar el diagnóstico por el método menos invasivo posible: siempre

y cuando se tenga muestra de tejido adecuado.

Si sospechamos compromiso mediastinal sin enfermedad extra-torácica:

Se deberá confirmar histológicamente el compromiso mediastinal mediante el método menos invasivo disponible: broncoscopia con biopsia transbronquial, biopsia a través de ultrasonido endobronquial (EBUS), biopsia mediante ultrasonido endoscópico (EUS), biopsia transtorácica guiada, mediastinoscopia o toracoscopia (Grado 1C).

Si hay derrame pleural:

Si la citología y bloque celular del líquido obtenido por toracentesis repetida (2^a) son negativas, se recomienda la biopsia pleural mediante trocar o toracoscopia (Grado 1C).

Si la TAC revela engrosamiento o nódulos pleurales la PAF guiada puede ser considerada como primera opción para obtener biopsia pleural.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES PARA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS

Todo paciente con diagnóstico conocido o sospecha de cáncer de pulmón debe realizarse, además de la RX de tórax, una TAC de tórax con contraste que incluya hígado, glándulas suprarrenales y deberá seguir una rigurosa evaluación clínica para tratar de establecer el estadio clínico en el que se encuentre (Grado 1B).

ESTADIFICACIÓN EXTRA-TORÁCICA

Todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón, con una evaluación clínica normal y sin sospecha de anormalidades extra-torácicas considerado candidato a tratamiento curativo, deberá ser estudiado para descartar metástasis mediante PET-CT. De no disponer

de este recurso, deberá ser estudiado mediante gammagrama óseo y TAC abdominal (Grado 1B). Si el estadio clínico es III o IV incluir una RMN con gadolinio o TAC cerebral con contraste para descartar metástasis cerebral (Grado 2C).

ESTADIFICACIÓN MEDIASTINAL

- Si existe evidencia de una extensa infiltración mediastinal en la TAC, sin metástasis a distancia, por lo general no se recomienda confirmación histológica, siempre y cuando se tenga un diagnóstico histológico de la lesión pulmonar (Grado 2C).
- Si existe aumento discreto de los ganglios mediastinales con o sin captación por PET y sin metástasis a distancia se recomienda estadificación invasiva del mediastino (Grado 1C).
- En pacientes con ganglios mediastinales de aspecto normal por TAC pero con captación mediastinal en el PET-CT y sin metástasis a distancia, se requiere confirmación histopatológica de ganglios mediastinales (Grado 1C).
- En los pacientes con alta sospecha de N2,3 bien por hallazgos tomográficos o del PET-CT, sin metástasis a distancia, se recomienda de estar disponible iniciar con una biopsia por aguja (EBUS, EUS o ambas) (Grado 1B). Si el resultado es negativo y existe una alta sospecha de malignidad, se recomienda un procedimiento quirúrgico (mediastinoscopia o cirugía video-asistida, dependiendo de los recursos disponibles en el centro asistencial).
- Los casos de lesiones periféricas estadio clínico IA, con ausencia de compromiso ganglionar por TAC o PET-CT, no requieren evaluación preoperatoria de los ganglios mediastinales (Grado 2B).
- En los pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo que tienen indicación de estadiaje mediastinal como se definió

previamente, deberá estudiarse adicionalmente la ventana aorto-pulmonar mediante una mediastinotomía de Chamberlain, cirugía video-asistida o mediastinoscopia cervical extendida si las otras estaciones ganglionares no resultaran comprometidas (Grado 2B).

TRATAMIENTO DEL ESTADIO I Y II

- Se recomienda resección quirúrgica si no existen contraindicaciones médicas en estos estadios (Grado 1B).
- En estadio I se recomienda una resección anatómica por la vía toracoscópica si se cuenta con el recurso y la experiencia necesaria (Grado 2C).
- Se recomienda la disección ganglionar mediastinal sistemática para una adecuada estadificación patológica (Grado 1B).
- Los pacientes estadio I que se someten a una resección anatómica y tienen un estadio N0 intraoperatorio, demostrado por muestreo ganglionar hilar y mediastinal, no requieren disección ganglionar mediastinal adicional. Esto no agrega beneficio en la sobrevida y no se recomienda (Grado 2A).
- En los pacientes estadio II sometidos a resección anatómica, la disección ganglionar mediastinal, puede proveer beneficio de sobrevida adicional comparada con el muestreo ganglionar mediastinal (Grado 2B).
- Para los tumores centrales estadio I o II en los que se puede lograr una resección completa, la resección en manga o broncoplastica es recomendable en vez de una neumonectomía (Grado 2C).

RESECCIONES SUBLOBARES EN ESTADIOS I Y II

- Para los casos estadio I o II si el paciente está en buenas condiciones, se recomienda una

lobectomía en vez de una resección sublobar (Grado 1B).

- En los estadios I, que toleran una intervención pero no una lobectomía por función pulmonar disminuida o comorbilidad asociada, se recomiendan las resecciones sublobares en vez de no tratamiento quirúrgico (Grado 1B).
- Siempre deberán obtenerse márgenes adecuados de tejido libres de tumor. Esto es en lesiones menores de 2 cm: márgenes > del diámetro máximo de la lesión y en lesiones > de 2 cm por lo menos un margen de 2 cm libre de tumor (Grado 1C).
- Las resecciones sublobares deberían corresponder a una segmentectomía siempre que sea posible.
- En pacientes con riesgo aumentado de muerte peri-operatoria debido a la edad o comorbilidades, la resección sublobar (segmentectomía) es recomendable antes que una lobectomía (Grado 2C).
- En los pacientes estadio clínico I por una opacidad en vidrio esmerilado ≤ 2 cm, se recomienda realizar una resección sublobar con márgenes de resección negativos en vez de lobectomía (Grado 2C).

RESECCIONES NO ANATÓMICAS EN ESTADIOS I Y II

- En los pacientes estadio I que no toleren lobectomía o segmentectomía se recomienda realizar resección en cuña seguida de radiocirugía esterotáxica ablativa (REA) en vez de ningún tratamiento (Grado 2C).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO III

- El tratamiento en este estadio es uno de los aspectos más controversiales, confuso y de continua evolución. Lamentablemente la

mayoría de los pacientes en nuestro medio se diagnostican en esta etapa o la siguiente superior.

- Los pacientes con estadio III por N2, 3 en buenas condiciones clínicas y candidatos a tratamiento quirúrgico con intención curativa deben ir primero a quimioterapia a base de platino y radioterapia con 60 - 66 Gy (Grado 1A).

ESTADIO III

CON DISCRETO COMPROMISO GANGLIONAR MEDIASTINAL

- Los casos N2 identificados preoperatoriamente como IIIA deben ser estudiados por un equipo multidisciplinario (Grado 1C).
- Se recomienda en estos casos bien quimio-radioterapia definitiva o terapia de inducción seguida por cirugía, más que cirugía o radioterapia solas (Grado 1A).

N2 DESCUBIERTO AL MOMENTO DE LA CIRUGÍA (IIIA)

- Si técnicamente se puede realizar una resección completa del tumor y los ganglios, se recomienda hacerlo junto con una disección ganglionar mediastinal (Grado 2C).
- En el posoperatorio se recomienda quimioterapia (Grado 1A) y luego radioterapia secuencial cuando exista temor de recurrencia local (Grado 2C).
- En los casos de N2 oculto (IIIA) a pesar del estudio minucioso preoperatorio e incompletamente resecados (R1,2), se recomienda dar quimioterapia y radioterapia posoperatoria (Grado 2C).

TUMOR DE PANCOAST

- Se recomienda diagnóstico histológico previo al inicio del tratamiento (Grado 1C)
- Se recomienda realizar RMN de cuello y tórax para evaluar posible invasión vascular tumoral o del espacio extradural (Grado 1C)
- Se recomienda evaluación preoperatoria que incluya: diagnóstico mediastinal invasivo, RMN cerebral, PET-CT de cuerpo entero o TAC abdominal y gammagrama óseo (Grado 1C).
- En pacientes con un tumor de Pancoast potencialmente resecable y buenas condiciones clínicas se recomienda quimioterapia y radioterapia concurrente previa a la cirugía (Grado 2B).
- Los principios quirúrgicos en el tumor de Pancoast incluyen una lobectomía en vez de resección no anatómica, junto con la porción de pared torácica comprometida (Grado 2C).
- Los casos no resecables, sin metástasis a distancia y en buenas condiciones clínicas, son candidatos a quimioterapia y radioterapia concurrente definitiva (Grado 2C)
- En los casos no susceptibles a intento de tratamiento curativo, se recomienda radioterapia paliativa (Grado 2B).

TUMORES QUE INVADEN PARED TORÁCICA

- Deben ser estudiados en forma extensa para descartar compromiso ganglionar mediastinal o metástasis a distancia, porque éstas representan una contraindicación a la cirugía, en cuyo caso se recomienda la quimioterapia y radioterapia definitiva (Grado 2C).

TUMORES CENTRALES T4 N0, M0

- Deben ser estudiados en forma extensa para descartar compromiso ganglionar mediastinal y metástasis a distancia, estas representa una contraindicación para la resección primaria (Grado 2C).
- Se recomienda que solo centros muy especializados se encarguen de este tipo de cirugía compleja (Grado 2C).

SEGUNDO PRIMARIO

- El diagnóstico de estos casos infrecuentes debe basarse en el criterio de un equipo multidisciplinario, tomando en cuenta las características clínicas, radiológicas e histológicas de los tumores (Grado 2C).
- Se recomienda realizar estadificación mediastinal invasiva y estudio de enfermedad extra-torácica, en los casos de dos primarios (sincrónico o metacrónico) con opción a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo (Grado 1B).
- Si es un hallazgo intraoperatorio en un lóbulo diferente, en pacientes sin sospecha de un segundo primario, se recomienda resección de ambas lesiones, siempre y cuando haya adecuada reserva pulmonar y no compromiso N2 (Grado 2C).

NÓDULOS ADICIONALES EN EL MISMO LÓBULO

(T3 SATÉLITES)

- En los casos de cáncer sospechado o demostrado con un nódulo adicional en el mismo lóbulo, no se requiere realizar procedimientos diagnósticos adicionales (Grado 1B).
- Se recomienda realizar lobectomía en casos de nódulos adicionales en el mismo lóbulo,

siempre y cuando no haya compromiso mediastinal N2 o metástasis a distancia (Grado 1B).

NÓDULOS IPSILATERALES EN DIFERENTES LÓBULOS (T4 IPSI NOD)

- En estos casos se recomienda que un equipo multidisciplinario excluya la posibilidad de una lesión benigna o un tumor sincrónico primario con base en las evidencias clínicas, radiológicas e histológicas (Grado 1C).
- Se recomienda una evaluación invasiva del mediastino para descartar compromiso ganglionar mediastinal (Grado 2C).
- Se recomienda la resección de ambas lesiones, siempre y cuando no haya compromiso N2 o metástasis a distancia y exista una buena reserva pulmonar (Grado 1B).

NÓDULOS PULMONARES CONTRALATERALES (M1A)

- Se recomienda evaluar la presencia de metástasis extra torácicas y estudio invasivo de los ganglios mediastínicos (Grado 2C)
- Se recomienda la resección de cada lesión, siempre y cuando no haya compromiso mediastinal, metástasis a distancia y el paciente tenga una adecuada reserva pulmonar (Grado 2C).

CÁNCER MULTIFOCAL

- Los pacientes con múltiples lesiones pulmonares que sean al menos parcialmente en vidrio esmerilado y sospechosas de ser malignas, se sugiere sean tipificadas como cáncer de pulmón multifocal (Grado 2C).
- Si el paciente tiene un examen clínico normal,

una TAC con un mediastino normal, NO se recomienda realizar en forma rutinaria la estadificación mediastinal o de metástasis a distancia (Grado 2C).

- En estos pacientes se recomienda de ser posible realizar un intento de tratamiento curativo mediante la resección sublobar de todas las lesiones sospechosas de ser malignas (Grado 2C).

METÁSTASIS CEREBRAL AISLADA

- En el caso de pacientes con una metástasis cerebral aislada y un tumor sincrónico pulmonar resecable N0, 1, se recomienda resección o radio-ablación de la metástasis, así como resección de la lesión pulmonar primaria (Grado 1C).
- En el paciente con una resección pulmonar completa por cáncer de pulmón, que presenta posteriormente una metástasis cerebral única, (tumor metacrónico) se recomienda resección o radio ablación de la lesión cerebral (Grado 1C).
- En los pacientes sometidos a resección curativa de una metástasis cerebral única, se recomienda radioterapia cerebral completa más quimioterapia (Grado 2B).

METÁSTASIS ADRENAL AISLADA

- En los pacientes con un tumor pulmonar sincrónico resecable N0, 1 y una metástasis suprarrenal aislada, se recomienda resección del tumor primario y la metástasis adrenal (Grado 1C).
- Lo mismo aplica si el tumor es metacrónico; es decir, si se realizó previamente la resección pulmonar y luego aparece la metástasis suprarrenal y no hay evidencia de otra lesión metastásica (Grado 1C).
- En cualquiera de los casos anteriores, se

recomienda quimioterapia adyuvante luego de la cirugía (Grado 2B).

EVALUACIÓN FUNCIONAL PULMONAR PREOPERATORIA

Evaluación fisiológica antes de la cirugía de resección.

- 1.1. En pacientes con cáncer de pulmón candidato a cirugía se recomienda la medición de VEF1 y DLCO (ambos) y el cálculo del valor posoperatorio predictivo (POP) (grado 1B)
- 1.2. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía, si el VEF1 y DLCO son >60 % del predictivo, ninguna otra prueba es necesaria.
- 1.3. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía, si el VEF1 PPO como el DLCO PPO son <60 % pero >30 % del predictivo, se recomienda una prueba de ejercicio de baja tecnología (subida de escalera o caminata de 6 min) (Grado 1C).
- 1.4. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía, si el VEF1 PPO y el DLCO PPO son <30 % del predictivo, se recomienda la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medición de consumo de oxígeno (VO₂) (Grado 1B).
- 1.5. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía quienes caminen < de 25 escalones o < 400 m, se recomienda la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medición de consumo de oxígeno.
- 1.6. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía y VO₂ máx. < 10 mL/k/min o < 35 % del predictivo; se recomienda cirugía mínimamente invasiva, resecciones sublobares o tratamiento no quirúrgicos (Grado 1C).
- 1.7. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía en conjunto con terapia coadyuvante, se recomienda repetir las pruebas de función pulmonar y DLCO después de completar la terapia coadyuvante.

- 1.8. En pacientes con cáncer de pulmón en un área del lóbulo superior con enfisema y candidato para cirugía de reducción de volúmenes, una cirugía combinada de resección del cáncer con reducción de volúmenes pulmonares es recomendada.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Actualmente la profundización en el comportamiento de la célula a nivel molecular nos ha permitido una mejor comprensión del origen de estas neoplasias y de su evolución. Las nuevas terapias biológicas para ciertos tipos y subtipos histológicos de carcinoma pulmonar, plantean la necesidad del enfoque multidisciplinario de la enfermedad y la revisión de la clasificación actual para los tumores pulmonares.

La mayor parte de los cambios están en relación con el adenocarcinoma (ADC) dado que los estudios moleculares han demostrado diferencias significativas en cuanto a la terapia molecular entre diferentes subtipos de adenocarcinomas ^(4,5).

El primer punto es el análisis del adenocarcinoma a la luz del estudio realizado por el equipo integrado por representantes de la IASLC/ATS/ERS ⁽⁵⁾.

Esta nueva clasificación, de la cual falta la discusión por la OMS, categoriza a hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y adenocarcinoma in situ como lesiones pre invasivas reemplazando este último por el de adenocarcinoma (ADC) con lo que se refuerza el concepto de ausencia de invasión.

Según clasificación OMS

ADENOCARCINOMA *IN SITU*

- Nódulos menores de 3 cm considerados en su totalidad sin invasión al parénquima

adyacente.

ADENOCARCINOMA MÍNIMAMENTE INVASIVO

- Tumor ≤ 3 cm, lepidico predominante con <5 mm de invasión; no mucinoso, mucinoso y mixto.

ADENOCARCINOMA INVASOR

- Predominantemente de crecimiento lepidico
- Predominantemente acinar
- Predominantemente papilar
- Predominantemente micropapilar
- Predominantemente sólido

Variantes

- Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento "lepidico"
- Cistadenocarcinoma mucinoso
- Coloide
- Fetal (bajo y alto grado)
- Entérico

CARCINOMA ESCAMOSO

- Tumor epitelial maligno
- Caracterizado por queratinización individual y puentes intercelulares.
- Se origina de una metaplasia escamosa del epitelio respiratorio

Otros patrones

- Papilar
- Células claras
- Células pequeñas
- Basaloide.

Los términos de carcinoma de células grandes y carcinoma sarcomatoide NO se utilizan en la actualidad.

MANEJO ADECUADO DE MUESTRA DE PULMÓN

Técnicas de obtención de muestras

- Citología esputo
 - Cepillados bronquiales
 - Fluidos
 - PAAF
 - Biopsia bronquial
 - Biopsia transbronquial
 - Biopsia por aguja
 - Mediastinoscopia / toracoscopia*
 - Escisión ganglionar*
 - Toracotomía - escisión tumor*
- * (Incrementa celularidad y arquitectura aumentando la exactitud diagnóstica).

En una biopsia pequeña no podemos asegurar la ausencia de invasión, por lo cual la planificación de una pequeña cirugía conservadora (segmentectomía) debe ser tomada en consideración.

Los hallazgos de un probable ADC in situ en una biopsia pequeña se deben correlacionar estrechamente con la TAC de alta resolución (nódulo en vidrio esmerilado menor de 3 cm) para poder planificar una resección menor que la lobectomía.

El desafío mayor para el patólogo es determinar los márgenes de resección durante el acto quirúrgico de la resección de un ADC in situ, para asegurarse que el margen quirúrgico sea suficiente y que no quede ningún foco de microinvación **EL CIRUJANO TIENE QUE**

CONOCER QUE NINGUNO DE ESTOS HECHOS SE PUEDE DETERMINAR CON CERTEZA. Tiene que ser estudiado el verdadero alcance de la biopsia por congelación en estos casos.

Macroscópicamente no siempre se puede determinar la extensión de la lesión, se recomienda efectuar impronta o raspado del margen de la sutura mecánica o efectuar su lavado en estudio citológico posterior.

Preparación de la muestra

- Fijación en formalina al 10 % tamponada
- Tiempo no mayor de 8 h.
- Ausencia de metales (Hg o Zn), ácidos o soluciones descalcificantes o alcoholes.
- Procesar antes de las 24 h y en especial para la citología de esputo y fluidos.
- Pueden fijarse con una concentración de formalina del 1 % en relación al volumen de la muestra.

Selección de la muestra para estudios especiales

Histoquímica: PAS con y sin digestión y

PAS azul alciano.

Inmunohistoquímica: es importante para la diferenciación, sub-clasificación y pronóstico. El patólogo debe seleccionar el bloque con su correspondiente lámina, la cual debe estar marcada el área específica para el estudio.

Selección de la muestra para estudios especiales

Estudios moleculares

- Neoplasias con diagnóstico de ADC, cánceres mixtos y cáncer indiferenciado
- Área mínima de tumor debe ser de 2 mm.
- Ausencia de necrosis, infiltrado inflamatorio, hemorragia y parénquima no tumoral.
- Determinación de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
- Método de PCR
- Pacientes femeninas, no fumadoras (no excluyentes)
- Exones 18,19, 20 y 21
- Muestra no menor de 50 células bien preservadas
- ALK- KRAS en estudio

TAMAÑO DE LA MUESTRA ⁽⁶⁾

Según tipo tumor	Media de fragmentos por muestra	Media de fragmentos con tumor en muestra	% de fragmentos con tumor en muestra
CPNM – NSCLC	4,14 (1-14)	2,7 (1-8)	64
ADC	4,6 (3-8)	3,3 (1-6)	69
Escamoso	4,1 (1-14)	2,8 (1-8)	68
No Especificado NOS	4,0 (1-7)	2,3 (1-5)	57
CPM-SCLC	3,4 (1-5)	2,9 (1-5)	85

RADIOTERAPIA

Consideraciones generales

El panel recomienda como tratamiento curativo, se debe considerar como técnica de tratamiento básica, el uso de radioterapia tridimensional conformada (RT3DC), respetando las restricciones publicadas para los órganos de riesgo vecinos. De igual forma, se recomienda la revisión de nuevos esquemas de dosis, a pesar que las dosis convencionales aceptadas van de 60 a 75 Gy, estas deben ser consideradas por cada servicio de radioterapia de acuerdo a sus posibilidades técnicas y recursos. El tratamiento con técnicas anteriores a la RT3DC no es recomendado por el panel, sin embargo, entendiendo las limitaciones para el acceso a esta, se enfatiza la necesidad de utilizar los controles adecuados para la verificación del haz de tratamiento ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

- Revisión de nuevos esquemas de dosis, (60 a 75 Gy), de acuerdo a sus posibilidades técnicas y recursos.
- Técnicas anteriores al RT3DC no es recomendado por el panel, sin embargo, entendiendo las limitaciones para el acceso a ésta, se enfatiza la necesidad de utilizar los controles adecuados para la verificación del haz de tratamiento ⁽¹¹⁾.
- Es esencial la precisión del tratamiento.
- Es fundamental establecer prácticas adecuadas en el servicio, que garanticen la precisión del tratamiento.
- La radiocirugía estereotáxica ablativa (REA) o también llamada extra-craneal o corporal es una técnica relativamente reciente de radioterapia en la cual se administran dosis altas por cada fracción de tratamiento, logrando dosis finales que biológicamente son mayores que las administradas con otras técnicas, utilizando sistemas de precisión mejores, así como gradientes de dosis muy altos. Los diferentes estudios clínicos respecto

a la misma dan resultados superiores a otras técnicas de radioterapia o similares en el menor de los casos. Su uso está limitado a algunos casos, esencialmente por aspectos de volumen tumoral y localización ⁽¹¹⁾.

ESTADIO I

- En resecciones R0, NO tienen indicación radioterapia.
- En resecciones R1 y R2 que no puedan ser re-intervenidos.
- Radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo, 4-6 semanas después de la cirugía, a pesar de la evidencia clínica limitada.
- Se recomienda la REA, esencialmente en aquellos pacientes donde hay contraindicación quirúrgica, o el paciente prefiere esta alternativa.
- En aquellos casos inoperables o de rechazo a la cirugía se puede dar radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo.

ESTADIO II

- En resecciones R0, NO tienen indicación radioterapia.
- En resecciones R1 y R2 que no puedan ser re-intervenidos,
- Radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo, 4-6 semanas después de la cirugía, a pesar de la evidencia clínica limitada
- En aquellos casos inoperables o de rechazo a la cirugía se puede dar radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo.

ESTADIO III A (Operables)

- Tumores del surco superior: T3 N0-2 y T4, N0-1 quimioterapia y radioterapia concurrente (45-50 Gy) y reevaluar para definir operabilidad

para luego continuar con quimioterapia o, de no ser operable completar quimioterapia-radioterapia

- Debe incluirse tumor, sitios de drenaje que incluyan la fosa supraclavicular ipsilateral y el borde vertebral ipsilateral, en el tratamiento preoperatorio

ESTADIO IIIA irresecable y IIIB

- Quimioterapia + Quimio-radiación vs., quimio-radiación

ESTADIO IV irresecable y IIIB

1. Quimioterapia
2. Metástasis cerebrales:
 - 3 o más lesiones o lesiones no resecables: radioterapia holocraneal 30 Gy en 10 días o 37,5 en 15 sesiones.
 - 1 a 3 lesiones resecables: cirugía más radioterapia holocraneal, o radiocirugía estereotáxica más radioterapia holocraneal, o radiocirugía estereotáxica sola.
3. Metástasis óseas: desde 1 sesión de 8 Gy hasta 15 sesiones de 2,5 Gy. Se puede usar solo o combinar con isótopos.
4. Otros lugares de metástasis deben ser individualizados y discutidos sus opciones terapéuticas.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN ESTADIOS I Y II

- La resección quirúrgica en manos de cirujanos de tórax bien especializados sigue siendo el tratamiento principal para los estadios I y II de NSCLC.
- El papel de la quimioterapia adyuvante está firmemente establecido para pacientes estadio

II, sin tener ningún beneficio para estadio I (aunque existen ciertas consideraciones).

E I A (T1a N0M0, T1bN0M0)

No hay indicación de quimioterapia

E I B (T2a N0M0)

Se indicará quimioterapia adyuvante en los siguientes casos:

- Márgenes negativos, R0 con factores de riesgo
- Márgenes positivos R1-R2

E. IB (T2a N0M0)

Márgenes negativos, R0 con factores de riesgo:

- Tumores pobremente diferenciados (G3) se incluye tumores neuroendocrinos
- Tumor mayor de 4 cm
- Invasión vascular
- Infiltración pleural
- Resección en cuña
- Inadecuado estadiaje mediastinal

E. IB (T2aN0M0)

Márgenes positivos (R1-R2)

- Re- resección practicada: Quimioterapia a pacientes con factores de riesgo
- Re- resección no practicada: Quimioterapia y radioterapia

Cuadro 7. Esquemas de quimioterapia adyuvante ^(12,13)

Pautas terapéuticas publicadas para la quimioterapia	Cronograma	Otras pautas terapéuticas aceptables basadas en Cisplatino	Cronograma
Cisplatino 50 mg/m ² en los días 1 y 8	Cada 28 días durante 4 ciclos	Cisplatino 75 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días
Vinorelbina 25 mg/m ² en los días 1, 8, 15 y 22	Cada 28 días durante 4 ciclos	Gemcitabina 1 250 mg/m ² en los días 1 y 8	Cada 21 días
Cisplatino 100 mg/m ² en el día 1	Cada 28 días durante 4 ciclos	Cisplatino 75 mg/m ²	Cada 21 días
Vinorelbina 30 mg/m ² en los días 1, 8, 15 y 22	Cada 21 días durante 4 ciclos	Docetaxel 75 mg/m ²	Cada 21 días
Cisplatino 75-80 mg/m ² en el día 1	Cada 28 días durante 4 ciclos	Pemetrexed 500 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días durante 4 ciclos
Vinorelbina 25-30 mg/m ² en los días 1 + 8	Cada 28 días durante 4 ciclos	Cisplatino 75 mg/m ² en el día 1 para los adenocarcinomas, los carcinomas de células grandes y los casos del NSCLC NOS	
Cisplatino 100 mg/m ² en el día 1	Cada 28 días durante 4 ciclos		
Etopósido 100 mg/m ² en los días 1 - 3	Cada 21 días		
Pautas terapéuticas de la quimioterapia en pacientes con co-mortalidades o en pacientes que no toleran la administración de cisplatino	Cronograma		
Paclitaxel 200 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días		
Carboplatino con un área bajo la curva de concentración vs tiempo AUC 6 en el día 1			

E IIA (T2bN0M0, T1aN1M0, T1bN1M0, T2aN1M0)

Todos los pacientes deben recibir quimioterapia

- **R0**

Quimioterapia adyuvante

- **R1-R2 con ganglios negativos**

Re- resección practicada

Quimioterapia

Re- resección no practicada

Quimioterapia + radioterapia (no concurrente)

- **R1-R2 con ganglios positivos**

- Re- resección practicada:

Quimioterapia

- Re- resección no practicada:
Quimioterapia + radioterapia concurrente seguido de quimioterapia

E IIB (T3N0M0, T2bN1M0)

Todos los pacientes deben recibir quimioterapia

- **R0**

Quimioterapia

- **R1-R2**

Re- resección practicada

Quimioterapia

Re- resección no practicada

- Quimioterapia concurrente con radioterapia seguido de quimioterapia

Cuadro 8. Esquemas de quimioterapia -radioterapia concurrente

Cisplatino 50 mg/m² en los días 1, 8, 2 y 36
 Etopósido 50 mg/m² en los días 1-5 y 29 – 33
 RT torácica concomitantes (de preferencia)
 Cisplatino 100 mg/m² en los días 1 y 29
 Vinblastina 5 mg/m² una vez por semana x 5
 RT torácica concomitantes (de preferencia)
 Paclitaxel 45- 50 mg/m² una vez por semana, durante 1 hora
 Carboplatino AUC 2 mg/ml/min durante 30 m, una vez por semana
 RT torácica concomitante o (categoría 2B)

TERAPIA SISTÉMICA ESTADIO III Y IV**TRATAMIENTO DEL ESTADIO III (N2 y N3)**

Es una de las áreas más controversiales, porque este grupo de pacientes incluyen un gran espectro de situaciones clínicas, que van desde infiltración a mediastino, pared torácica, pacientes con nódulos pequeños pero con ganglios positivos en la resección quirúrgica aunque en los estudios de estadiaje eran negativos.

Para pacientes con N2-N3, buen estado funcional y mínima pérdida de peso, la indicación es tratamiento con intención curativa y la terapia debe ser agresiva que incluya radioterapia y quimioterapia concurrente (evidencia IA). En pacientes con intención curativa, se recomienda la terapia concurrente por encima del tratamiento secuencial. El rol del tratamiento de inducción, la consolidación y de las terapias blanco no está claro, por lo que en este momento solo debe usarse en el contexto de un estudio clínico.

- La radioterapia debe incluir fraccionamiento diario hasta una dosis de 75 Gy en total.
- La radioterapia profiláctica al SNC no tiene soporte científico en este estadio.
- Para pacientes con pobre estado funcional, pérdida de peso o comorbilidad, la

recomendación es discutir con el paciente sus preferencias y expectativas.

- Para pacientes N2, el uso de quimioterapia y radioterapia concurrente o neoadyuvancia seguido de cirugía, ofrece los mismos resultados. El uso del tratamiento trimodal (quimioterapia, radioterapia y cirugía) no tiene argumentos suficientes.
- Para pacientes N2 descubierta durante la cirugía o después de la resección de los estadios clínicos I y II, alcanzar una resección RO es de gran valor pronóstico. En esta situación, existe suficiente evidencia clínica que soporta el uso de quimioterapia.
- En pacientes N2-N3 que alcanzan respuesta completa después de la quimioterapia-radioterapia concurrente, la radioterapia profiláctica del SNS no puede ser recomendada fuera de un estudio clínico.
- En pacientes con buen estado funcional, mínima pérdida de peso, y considerado con intento curativo, se sugiere una dupleta con platino, donde el agente a combinar haya demostrado actividad y un perfil de toxicidad aceptable en el tratamiento concurrente.
- En pacientes, bien sea con estado funcional 3 o 4, comorbilidad o enfermedad demasiado extensa para intento curativo, la recomendación es radioterapia sola.

ENFERMEDAD N2 DISCRETA (ESTADIO III-A)

- El paciente debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario que incluya un cirujano torácico, un radioterapeuta y un oncólogo médico.
- Los diagnosticados preoperatoriamente como estadios III, deben recibir quimioterapia-radioterapia definitiva o quimioterapia de inducción seguido de cirugía.
- En pacientes diagnosticados preoperatoriamente como estadios III (N2 discreto), no se recomienda la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- En pacientes N2 posquirúrgicos a pesar de los estudios preoperatorios, donde se logró R0, se recomienda quimioterapia posoperatoria.
- En pacientes R0 con N2 incidental, la radioterapia adyuvante disminuye la tasa de recaída local pero no está claro si mejora la supervivencia global.
- En pacientes con N2 incidental incompletamente resecaos (resección R1-R2), la recomendación es quimioterapia y radioterapia concurrente (evidencia II-C).

SITUACIONES ESPECIALES

TUMOR DE PANCOAST

Estos pacientes parecen tener mejor resultados con quimioterapia-radioterapia concurrente seguidos de cirugía.

Recomendaciones

- Pacientes considerados para resección quirúrgica con intención curativa en buen estado funcional se sugiere quimioterapia y radioterapia concurrente seguido de cirugía (2C).

- En pacientes con enfermedad irresecable no metastásica y buen estado, se sugiere tratamiento definitivo con quimioterapia - radioterapia concurrente (evidencia 2C)
- En pacientes que no son candidatos a tratamiento curativo la sugerencia es radioterapia paliativa.

TUMORES CENTRALES N0 o N1

- La quimioterapia preoperatoria seguida de resección ha tenido buenos resultados en centros especializados.

TRATAMIENTO ESTADIO IV

- NSCLC ADENOCARCINOMA EGFR (No mutado)
(Documentar la mutación del EGFR, determinación obligatoria) 1ª línea

ESTATUS DE DESEMPEÑO/STATUS PERFORMANCE (SP) 0-1 Y/O ANCIANOS CON BUEN SP, METÁSTASIS CEREBRAL AUSENTE O TRATADA

- Dupletas basadas en platinos más bevacizumab (4 a 6 ciclos). Niveles de evidencia (NE): 2A NCCN, 1A (2-4).
- Dupletas basadas en platinos más cetuximab (4 a 6 ciclos) más de 200 células por IHQ EGFR o más de 2+ (NE 2B NCCN, 2A) (2-4).
- Agente platino más pemetrexed: (perfil de toxicidad menor y mantiene eficacia) de 4 a 6 ciclos. (NE 2B NCCN, 2A) (2-4)
- Combinaciones de las dupletas basadas en platinos
 - Paclitaxel
 - Docetaxel

- Gemcitabina
- Pemetrexed
- Vinorelbine

ESTATUS DE DESEMPEÑO/STATUS PERFORMANCE (SP) mayor a 2, ancianos

- Monoterapia o dupletas con agente latino. Niveles de evidencia (NE): (2B NCCN, 2A) (2-4).

NSCLC ADENOCARCINOMA ONCOGENES MUTADOS.

(Documentar la mutación EGFR determinación obligatoria)

Primera línea

A. EGFR Mutado ALK EML4 NEGATIVO: (NE 2A NCCN, 1A) (2-4)

- Erlotinib
- Gefitinib
- Afatinib (21, pendiente aprobación en primera línea) aprobado por la FDA en primera línea en las mutaciones más frecuentes

B. ALK EML4 mutado

- Crizotinib

Documentar la mutación EGFR determinación obligatoria)

Primera línea

C. KRAS

- Tratamiento similar a NSCLC no mutado (Cuadro 9)

Mantenimiento/cambiar (segunda línea temprana)

Cuadro 9. Otras terapias target

TERAPIAS TARGET

A. MET

Crizotinib

Ornartuzumab (pendiente aprobación)

B. ROS 1

Crizotinib

C. Her2 neu

Trastuzumab

Lapatinib

Pertuzumab

D. RET gen de fusión

Vandetanib

Sunitinib

Sorafenib

E. BRAF

Vemurafenib

NSCLC Histología escamosa.

Agente Platino: dupletas

Gemcitabina (Nivel de evidencia (NE) 2A NCCN 2013)

Vinorelbine más Cetuximab (NE 2A NCCN 2013)

Mantenimiento: (en pacientes con RC, RP, EE)

- Continuar con un agente inicial droga o target usado en la terapia primaria (agente no platino)
- Cambiar (segunda línea temprana)
- Continuar con un agente diferente a los utilizados en la terapia inicial
- Droga o target (agente no platino)
- Mantenimiento
 - Gemcitabina (IFCT- GFPC 0502)
 - Pemetrexed (PARAMOUNT)
 - Bevacizumab (ATLAS, ECOG 4599)

- Bevacizumab más pemetrexed (POINT BREAK , AVAPERL)
- Cetuximab (FLEX), se está sugiriendo usar cetuximab de mantenimiento

SEGUNDA LÍNEA
(Mandatorio RE-BIOPSIA)

NSCLC HISTOLOGÍA ADENOCARCINOMA con EGFR MUTADO.

Mutación primaria (T790M)
ITKS 2a y 3a generación (Afatinib)
Mantener ITKS reversible más bevacizumab

Cambiar:

- Erlotinib (SATURN)
- Gefitinib (WJTOG 0203)
- Pemetrexed (JMEN)
- Sunitinib (CALGB 30607 en curso)

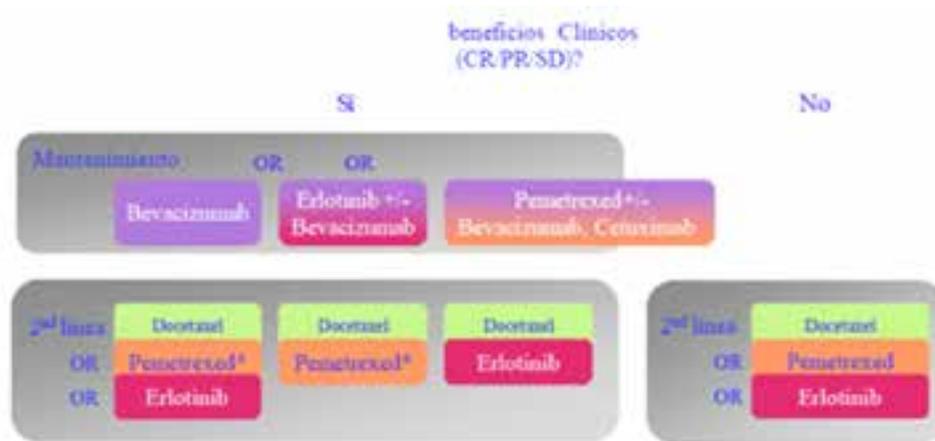


Figura 1. Histología no escamoso (No mutado).



Figura 2. Histología escamosa.

NSCLC HISTOLOGÍA ESCAMOSO

Docetaxel
Erlotinib/gefitinib

NSCLC HISTOLOGÍA ADENOCARCINOMA EGFR (dependiendo del tratamiento inicial que recibió el paciente en 1a línea)

Pemetrexed
Erlotinib/gefitinib
Docetaxel

REFERENCIAS

1. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:1980-1991.
2. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3a edición. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e78-92.
3. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midhun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3a edición: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e93-120.
4. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3ª edición. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e314-340.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol.* 2011;6(2):244-285.
6. Kerr K. Department of Pathology, Aberdeen University. Medical School, Scotland; 2009.
7. Cagle PT, Allen T C, Dacic S, Beasley MB, Borczuk A, Chirieac L, et al. Revolution in lung cancer: New challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):110-116.
8. Dalurzo ML. Actualización en carcinoma de pulmón. *Rev Hospital B Aires.* 2011;31(2):62-67.
9. Chirieac L, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. *Surg Pathol Clin.* 2010;3(1):71-82.
10. Carr LL, Finigan JH, Kern JA. Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Med Clin North Am.* 2011;95(6):1041-1054.
11. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1352-1358.
12. Califano R, Karamouzis M, Banerjee S, de Azambuja E, Guarneri V, Hutka M, et al. Use of adjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in incompletely resected (R1) early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): A European survey conducted by the European Society for Medical Oncology (ESMO) Young Oncologists Committee. Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September - 2 October 2012. Disponible en: URL: <http://www.esmo.org/content/download/8158/168712/file/califano-poster-yoc-lung-cancer-survey-esmo12.pdf>.
13. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer national comprehensive cancer network guidelines version 2 2013. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(6):645-653.