



RIF J-00257350-3

Guía venezolana de cáncer de pulmón de células no pequeñas

Dra. María Belén Fuentes
Dra. Carmen Zulay Pastrán R.
Dr. J. Idefonso Arocha Rodulfo

Coordinación General

Dra. Carmen Zulay Pastrán
Dra. María Belén Fuentes

Corrección y edición:

Dr. J. Ildefonso Arocha Rodulfo

Diagramación y portada:

Gerardo Hernández B.

Depósito legal:

DC2018001723

Esta publicación ha sido posible
gracias a una colaboración de
Productos Roche S.A.

Prólogo y presentación

En Venezuela, como en muchos otros países, el Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) representa un problema de salud pública. De acuerdo a los datos publicados para el año 2015, esta neoplasia fue la primera causa de mortalidad general por cáncer. La mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas, razón por demás que no disponen de tratamientos con fines curativos. Existen notables avances en el conocimiento de factores de riesgo, fisiopatología, alteraciones genéticas, tratamiento con quimioterapia citotóxica, así como el desarrollo de nuevas terapias blanco y de la inmunoterapia que, a pesar de estar cambiando el rumbo de la historia natural de la enfermedad, el seguimiento de la supervivencia nos permitirá conocer si a largo plazo ha ocurrido alguna mejoría.

La formación académica de la especialidad en oncología médica es una actividad dinámica, inevitable y absolutamente necesaria, si queremos realizar una práctica profesional acorde con la calidad exigida. Una forma de mantener ese alto grado de calidad y responder a las exigencias de la Medicina Basada en la Evidencia, es el establecimiento de unas guías acordes con el conocimiento científico actualizado. Esto pretendemos al realizar la “Guía Venezolana para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) 2018”.

Desde siempre, la suma de esfuerzos ha sido el camino más eficaz para conseguir los resultados más completos y rápidos en cualquier faceta de la vida, como también lo es en el mundo científico. Por esta razón, nos reunimos un grupo multidisciplinario de médicos y otros especialistas de la salud relacionados a la oncología, con la finalidad de unificar criterios, integrar procesos y establecer recomendaciones en el diagnóstico y tratamiento del CPCNP con base en la evidencia científica, a fin de optimizar el manejo de nuestros pacientes.

Para poder realizar esta importante actividad, contamos con el patrocinio de Laboratorios ROCHE C.A, a través de la Dra. Mónica Mogollón y del Dr. J. Ildefonso Arocha Rodulfo quien coordinó la metodología y edición de esta obra.

La Guía Venezolana para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (CPCNP) 2018 está subdividida en tres capítulos: Enfermedad Temprana y Localmente Avanzada, Enfermedad Metastásica e Intervenciones de Soporte. Para ello, realizamos 3 reuniones, siempre con el apoyo del Dr. Arocha, en las que asistieron médicos anatómicos patólogos especialistas en el área, neumólogos, cirujanos de tórax, radioterapeutas, médicos paliativistas, una nutricionista, una psicóloga y oncólogos médicos, para establecer las pautas de trabajo y de conductas médicas, como resultado de procesos de concertación científica y acuerdos, siempre prevaleciendo la ética médica. Hemos incorporado otros aspectos fundamentales pero poco conocidos como son la nutrición, psicooncología que aporta un mejor enfoque del proceso oncológico desde la psiquis, el manejo del dolor y otros síntomas, así como el soporte al final de la vida para llevar a un buen morir.

Esperemos que esta guía constituya una herramienta que facilite la toma de decisiones, poniendo de manifiesto las opciones recomendadas y recreando el ambiente académico - científico desde el cual surgió.

Por el equipo de trabajo,

Dra. Carmen Zulay Pastrán

Dra. María Belén Fuentes

Coordinadoras

Listado de autores

(ORDEN ALFABÉTICO)

Aguilar Lixmar K

Oncólogo Radioterapeuta y Médico Nuclear. Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear. Clínica El Ávila, Servicio de Radioterapia.

Benítez Mercedes

Oncólogo Radioterapeuta y Médico Nuclear. Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti, Servicio de Radioterapia. Clínica El Ávila, Servicio de Radioterapia. Instituto Diagnóstico San Bernardino, Servicios Oncorad. Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes, Unidad de Radioterapia y Radiocirugía.

Bustamante Carmen Cecilia

Nutricionista Dietista UCV, Especialista en Nutrición Clínica USB, Magister en Nutrición USB, Profesora Escuela de Nutrición y Dietética UCV, Nutricionista oncológica, Centro Integral de Oncología, CIO. Coach certificada por International Association of Coaching Institute ICI de Berlín.

Castillo Liliana

Oncología Clínica y Molecular. Instituto de Oncología Dr Miguel Pérez Carreño Valencia (IOMPC) - Instituto Venezolano de Mastología (IVM)- Centro Médico Dr. Rafael Guerra Méndez (CMRGM).

Cepeda Anderson

Oncólogo Radioterapeuta y Médico Nuclear. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Departamento de Terapéutica Oncológica. Clínica El Ávila, Servicio de Radioterapia. Servicios Oncorad. Centro Diagnóstico Docente Las Mercedes, Unidad de Radioterapia y Radiocirugía.

Curcio Elizabeth

Medicina oncológica, Unidad de Oncología, Hospital Domingo Luciani, IVSS, Caracas.

Espin Ismariel

Médico Internista, especialista en Cuidados Paliativos y Dolor. Docente del posgrado asistencial de Medicina Paliativa. Jefe del Servicio de Medicina Paliativa del Instituto Oncológico "Luis Razetti", Caracas. Presidente Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa.

Fuentes María Belén

Médico internista, medicina oncológica. Coordinador docente del posgrado de Medicina Oncológica del Instituto Oncológico Luis Razetti, Universidad Central de Venezuela. Director médico de Oncosalud.

Garrido Liseloth

Magister en Anatomía Patológica. Magister en Patología Ultraestructural. Neumopatólogo. Profesor Agregado UCV. Colaborador Docente en la Unidad de Tórax del Hospital José Ignacio Baldó. Jefa de la Cátedra de Anatomía Patológica de la Escuela de Medicina Luis Razetti. Adjunto de la Sección de Patología Respiratoria del Instituto Anatomopatológico, UCV.

González Jonathan

Médico Internista, especialista en Medicina Paliativa y tratamiento del dolor. Adjunto del Servicio de Medicina Paliativa del Instituto Oncológico "Luis Razetti", Caracas.

Hernández Cathy

Especialista en Anatomía Patológica. Médico Anatomopatólogo del Centro Médico Docente el Paso y del Laboratorio de Anatomía Patológica e Inmunohistoquímica NGH.CA Los Teques. Edo Miranda.

Leal Zoraida

Cirujano general y Cirujano de Tórax, Docente y Adjunto del Servicio de Cirugía de Tórax, Hospital Dr. Domingo Luciani, Jefe de Servicio de Cirugía de Tórax del Instituto Oncológico Luis Razetti, Cirujano de Tórax de la Unidad Oncológica Venezuela.

Machado Alicia

Especialista en Anatomía Patológica. Neumopatólogo. Profesor Agregado Instituto Anatomopatológico, UCV. Jefa de la Sección de Patología Respiratoria del Instituto Anatomopatológico, UCV. Médico Anatomopatólogo en el Laboratorio de Anatomía Patológica Dr. Bruni Celli de la Clínica El Ávila. Caracas. Médico Anatomopatólogo en la Unidad de Anatomía Patológica de UCQ Noreste. Caracas.

Molea Pernía, Mirvi

Médico Internista, Neumonología Clínica e Intervencionista, Docente ad honorem del postgrado de Neumonología, Hospital José Ignacio Baldó, El Algodonal; Neumonólogo de la Unidad Oncológica de Venezuela.

Pastrán R, Carmen Zulay

Medicina Interna, Oncología Médica. Policlínica Metropolitana, Caracas.

Rodiz Ada

Terapeuta familiar, Psicooncóloga.

Metodología y revisión de la evidencia

La clase de recomendación indica la fortaleza de la misma concordante con la magnitud y certeza estimada del beneficio en proporción al riesgo. El nivel de evidencia categoriza la calidad de la evidencia científica que sustenta la intervención sobre las bases del tipo, cantidad y consistencia de la data de estudios clínicos y otras fuentes.

La clasificación utilizada en esta guía fue derivada de la adaptación de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EE.UU. y del Sistema de Graduación del Servicio de Salud Pública de EE.UU¹ y se establecerá en el texto como (Recomendación 1A) o según corresponda.

Niveles de evidencia

- I. Evidencia de, al menos, un gran estudio aleatorio, controlado con buena calidad metodológica (baja potencia de sesgo) o meta análisis de estudios aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
- II. Estudios aleatorios pequeños o grandes estudios aleatorios con sospecha de sesgo (baja calidad metodológica) o meta análisis de tales ensayos con heterogeneidad demostrada.
- III. Estudios prospectivos de cohorte
- IV. Estos retrospectivos de cohorte o estudios de caso-control
- V. Estudios sin grupo control, reporte de casos, opiniones de expertos

Grados de recomendación

- A. Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, recomendación fuerte.**
- B. Evidencia sólida o moderada de eficacia pero con beneficio clínico moderado, recomendado generalmente.
- C. Evidencia insuficiente de eficacia o beneficio que no sobrepasa el riesgo de las desventajas (eventos adversos, costos, ...) opcional.
- D. Evidencia moderada contra la eficacia o por desenlaces adversos, generalmente no recomendada.
- E. Fuerte evidencia contra la eficacia o por desenlaces adversos, nunca recomendar.

Enfoque de la guía

La presente guía tiene el propósito de ser un recurso para la práctica clínica y salud pública en general y está diseñada de manera comprensiva pero didáctica para proveer la orientación debida en la pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

La Oncología está experimentando un avance exponencial sin precedentes y la medicina individualizada como parte de esa evolución se arraigó de manera definitiva, transformando la investigación clínica y biomédica y la asistencia sanitaria tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, originando oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y, probablemente, reducir los costes del sistema sanitario con mayor efectividad, seguridad y eficiencia.

El manejo de los pacientes con CPCNP ha mejorado en los últimos años. La aparición de los biomarcadores tumorales ha permitido tratamientos dirigidos. Estos tratamientos, junto con la inmunoterapia, han garantizado una mayor supervivencia en estos pacientes.

La guía responde a una necesidad originada en los extraordinarios avances en la investigación inmunohistoquímica, el desarrollo de nuevos procedimientos de diagnóstico (incluyendo el estudio de mutaciones de células cancerosas) y la evaluación de numerosos fármacos antineoplásicos con distintos mecanismos de acción.

Entendemos que, como grupo de trabajo, hemos laborado para ofrecer al gremio médico una guía de orientación y en ningún momento se trata de dictar pautas o conductas, por consiguiente siempre privará el criterio clínico en la debida toma de decisiones.

Abreviaturas y acrónimos

A continuación se listan las abreviaturas y los acrónimos más frecuentemente utilizados en el texto. No se listan aquellas de aparición ocasional que están descritas donde se mencionan.

Abreviatura/Acrónimo	Significado
ADC	Adenocarcinoma
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALK	Gen cinasa del linfoma anaplásico
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CPT	Capacidad pulmonar total
CTCs	Células circulantes del tumor
ctDNA	ADN circulante del tumor
DLCO	Difusión del monóxido de carbono
DPM	Derrame pleural maligno
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal growth factor receptor)
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
FDA	Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration)
IHQ	Inmunohistoquímica
IASLC	Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (International Association for the Study of Lung Cancer)
LDCT	Tomografía computada de dosis baja (Low Dose Computerized Tomography)
NSCLCCG	Grupo Colaborativo de Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas (Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group)
PCR-RT	Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
PD-L1	Ligando 1 de muerte programada
PDGFR	Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (platelet derived growth factor receptor)
PET-CT	Tomografía por emisión de positrones (Positron Emitted Tomography)
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SABR	Radioterapia ablativa estereotáxica
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
TKi	Inhibidores de la tirosina cinasa
TC	Tomografía computada
VATS	Cirugía torácica video-asistida
VEF ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

1. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis 2001;33:139–44.

Contenido

Capítulo 1

Enfermedad temprana y localmente avanzada	
Introducción.....	
Incidencia y epidemiología	
Despistaje	
Diagnóstico.....	
Patología y biología molecular.....	
Estadaje y evaluación de grupos de riesgo	
Tratamiento (Estadios I y II).....	
Cirugía	
Terapia sistémica.....	
Radioterapia	
Tratamiento (Estadio III)	
Enfermedad resecable.....	
Enfermedad no resecable.....	
Seguimiento.....	
Rehabilitación respiratoria	

Capítulo 2

Enfermedad metastásica	
Introducción.....	
Incidencia y epidemiología	
Diagnóstico.....	
Biomarcadores	
Enfermedad no mutada.....	
Pacientes con estado funcional 2.....	
Mantenimiento	
Enfermedad con presencia de mutación: EGFR y ALK.....	
Rebiopsia	
Tratamiento de segunda línea	
Seguimiento y evaluación de la respuesta.....	
Radioterapia paliativa.....	
Enfermedad oligometastásica.....	
Derrame pleural maligno.....	

Capítulo 3

Intervenciones de soporte.....	
Rehabilitación respiratoria (Nota: integrar el texto que está en el primer capítulo)	
Manejo nutricional	
Cuidados paliativos	
Psicooncología	
Soporte al final de la vida	

Enfermedad temprana y localmente avanzada

Contenido

Introducción	3
1. Incidencia y epidemiología	5
2. Despistaje	6
3. Aspectos clínicos y exámenes para el abordaje diagnóstico.....	8
4. Patología y biología molecular.....	9
5. Estadaje y evaluación neumonológica preoperatoria	20
6. Tratamiento (Estadios I a III)	22
6.1. Estrategias quirúrgicas en estadios tempranos	22
6.2. Radioterapia	23
6.3. Terapia sistémica.....	28
6.3.1. Tratamiento adyuvante.....	28
6.3.2. Estadio III	33
6.3.2.a. Enfermedad resecable.....	33
6.3.2.b. Enfermedad no resecable.....	34
6.3.2.c. Terapias diana.....	35

Introducción

El cáncer de pulmón ocupa el primer lugar de mortalidad a nivel mundial manteniendo una relación estrecha al tabaquismo. Por tratarse de una enfermedad con alta tasa de mortalidad, las campañas de prevención, detección precoz y tratamiento oportuno personalizado buscan reducir el número de muertes, mejorar el pronóstico y la supervivencia hasta alcanzar su cronicidad.

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de cáncer, tanto en incidencia como en mortalidad en el mundo y Venezuela no escapa de esta situación: de acuerdo a los datos publicados para el año 2014, fue la primera causa de mortalidad general por cáncer. A pesar de no tener datos estadísticos en nuestro país que precisen la frecuencia de la enfermedad metastásica del CPCNP, se ha establecido que alrededor de un 80% de los pacientes, presentarán enfermedad localmente avanzada o metastásica para el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 57% de los pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados en estadios avanzados o metastásicos. Las diferencias estadísticas reportadas en las tasas de morbilidad y mortalidad en cada continente, guardan relación con los niveles socio-económicos, donde los países con menor producto interno bruto (PIB) tienen limitaciones o carencias en la prevención y el diagnóstico en estadios tempranos, incluyendo la disponibilidad de pruebas moleculares¹.

Por lo tanto, es de gran interés el trabajo multidisciplinario para enfrentar al problema en primera instancia, desarrollar campos de investigación en conjunto con la oncología, facilitar la información apropiada, planes de trabajo y tareas que puedan ser alcanzadas con éxito por la comunidad científica y los que padecen esta enfermedad.

Referencia

1. Yang IA, Holloway JW, Fong KM. Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities. *J Thorac Dis.* 2013 Oct;5 Suppl 5:S454-62.

1. Incidencia y epidemiología

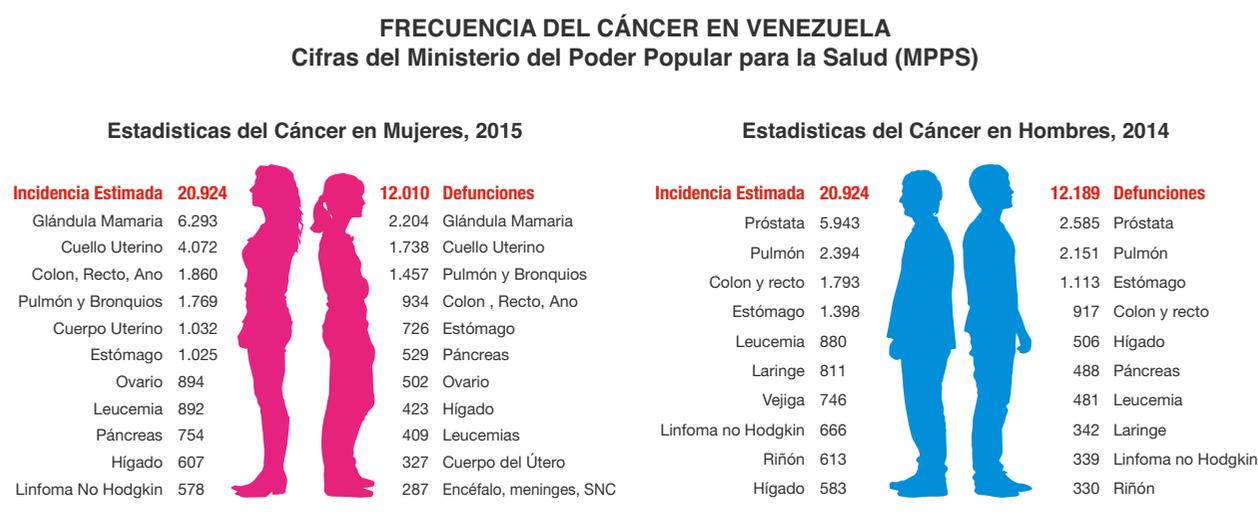
El cáncer de pulmón como problema de salud pública ocupa la primera causa de mortalidad por cáncer en el mundo con 1,82 millones de casos nuevos diagnosticados y cuyas cifras se mantienen en aumento a pesar del pequeño descenso en las estadísticas del mundo occidental¹. Para el año 2030 se estima que se presentarán 541000 nuevos casos y aproximadamente 445000 muertes por cáncer de pulmón en las Américas².

La Organización Mundial para la Salud (OMS) plantea que el tabaquismo se asocia en un 84% como causa atribuible de muerte por cáncer de pulmón³, aunque se ha observado un aumento de la proporción en no fumadores. El riesgo de padecer cáncer de pulmón no disminuye a pesar de los años como ex – fumador³. Otras exposiciones ambientales como el asbesto, biomasa, benzopirenos, arsénico, cromo, níquel y radón, pueden causar daño o mutaciones en el ácido dexoxirribonucleico (ADN) celular, por lo que el efecto acumulativo y constante de estos elementos se traduce en la irreversibilidad de mecanismos biológicos que controlan el crecimiento, proliferación, aporte sanguíneo y muerte celular programada de las células normales^{4,5}.

Basados en la estadística de la Sociedad Anticancerosa de Venezuela para el año 2016 hubo un incremento en la mortalidad por cáncer de 3,25% respecto al año 2015, donde el cáncer de pulmón es el más común y la segunda causa de diagnóstico por cáncer en mujeres precedido de mama y cuello uterino y en hombres precedido de próstata⁶.

Para Venezuela, el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) publicó las estadísticas por género y tipo de cáncer⁷ (Figura 1.1.).

Figura 1.1 • El cáncer en Venezuela según cifras del MPPS⁷



Fuente: Registro Central de Cáncer. Programa de Oncología MPPS

Más de un tercio de todos los casos de cáncer pueden prevenirse mediante campañas dirigidas a los factores de riesgo claves, así como promoción de programas para la detección temprana que se traduzcan en alta curación en estadios tempranos de la enfermedad y la medicina personalizada promete mayor supervivencia y mejor calidad de vida⁸.

Referencias

1. Wiley Online Library [Internet]. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30.
2. International Association For The Study Of Lung Cancer [Internet]. Wasserman H: Lung Cancer Facts and statistics- Disponible en: <http://wclc2017.iaslc.org/wp-content/uploads/2017/09/2017-WCLC-Fact-Sheet-Lung-Cancer-Final.pdf> . Acceso del 05.06.18.
3. World Health Organization [Internet]. Cancer. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> . Acceso del 05.06.18.
4. Delgado J, Martínez LM, Sánchez TT, Ramírez A, Iturria C, González-Avila G. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. Chest. 2005;128(1):124-31.
5. Field RW, Smith BJ, Steck DJ, Lynch CF. Residential radon exposure and lung cancer: variation in risk estimates using alternative exposure scenarios. J Expo Anal Environ Epidemiol. 2002;12(3):197-203.
6. Sociedad Anticancerosa de Venezuela y CESMA [Internet]. Castillo A, Miranda C, Villalta D, Sajo-Castelli A, Ovalles P: Boletín de Incidencia y Mortalidad del Cáncer 2017. Disponible en: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf> . Acceso del 05.06.18.
7. Ministerio del Poder Popular para la Salud [Internet]: Anuario de Mortalidad 2014". Disponible en: <https://www.ovsalud.org/descargas/publicaciones/documentos-oficiales/Anuario-Mortalidad-2014.pdf>
8. World Health Organization [Internet]. Tobacco. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> . Acceso del 09.03.18.

2. Despistaje

La prevención sigue siendo la estrategia más efectiva para la reducción de los casos de cáncer de pulmón, ya que la mayoría se asocia al tabaquismo y aunque la proporción en no fumadores es del 20% al 25%, se mantiene relacionado con la exposición ambiental a este factor. El riesgo de padecer cáncer de pulmón no disminuye a pesar de los años como ex – fumador. Los métodos de despistaje en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) pueden ser efectivos debido a la alta morbilidad y mortalidad, prevalencia significativa, factores identificados en poblaciones con alto riesgo, el tiempo de desarrollo de ciertos tumores y la evidencia clínica que las terapias son más efectivas en los estadios tempranos de la enfermedad^{1,2}.

Aunque la radiografía de tórax es una herramienta importante en la práctica diaria, no debe ser utilizada para estudiar poblaciones de alto riesgo y por esta razón la tomografía de tórax a dosis bajas (*LDCT, Low Dose Computerized Tomography*) se ha estandarizado en la vida real como método de imagen para despistaje (Recomendación I B)^{3,4}.

Los hallazgos imagenológicos, evaluación y seguimiento de los nódulos pulmonares según la guía estadounidense³ y británica⁴ se resumen en la tabla 1.1.

Recomendaciones

- La radiografía de tórax **NO** debe utilizarse como método para despistaje (Recomendación I A).
- La tomografía de tórax a dosis baja es útil para abordar grupos de alto riesgo para cáncer de pulmón asintomático (Recomendación I A).
- Los grupos considerados como alto riesgo para realizar son: Edad entre 55 a 74 años con historia de tabaquismo ≥ 30 paquetes/año y/o cesación tabáquica < 15 años o edad con ≥ 50 años con historia de tabaquismo ≥ 20 paquetes/año o factor adicional de riesgo además de fumador pasivo (Recomendación I A).
- La evaluación y seguimiento de los nódulos pulmonares se basa en su tamaño, volumen y características según sus densidades (Recomendación I B).

Tabla 1.1 • Evaluación y seguimiento de los nódulos detectados por tomografía de dosis baja^{3,4}

Característica	Hallazgo	Protocolo de seguimiento con TAC de tórax a dosis baja	Tratamiento sugerido	Comentarios	
Nódulo sólido o subsólido	* < 6 mm	Anual por 2 años		** Utilizar el modelo de Brock	
	** 5-6 mm ó < 80 mm ³	Anual por 4 años		Biopsia guiada por imagen o resección quirúrgica	** Utilizar el modelo de Brock y morfología del nódulo
	* 6-8 mm	A los 3 meses. Si no aumenta en tamaño, repetir a los 6 meses	Biopsia guiada por imagen o resección quirúrgica		Si es negativa para cáncer, realizar TAC a dosis baja por 2 años
	** ≥ 6 mm u 80 mm ³	Si aumenta de tamaño o volumen			
	* > 8 mm Solicitar PET-CT	Baja sospecha: A los 3 meses Alta sospecha:	Biopsia guiada por imagen o resección quirúrgica	Si es negativa para cáncer, realizar TAC a dosis baja por 2 años	
Nódulo sólido endobronquial		Al mes e inmediatamente después de una tos vigorosa	Broncoscopia si persiste	Si es negativa para cáncer, realizar TAC a dosis baja por 2 años	
Opacidades en vidrio deslustrado, nódulos con vidrio deslustrado, nódulos no sólidos	≤ 5 mm	Estable: Anual por 2 años	Resección quirúrgica		
		Aumento de tamaño o características sólidas o subsólidas: Repetir a los 6 meses			
	> 5-10 mm	A los 6 meses	Resección quirúrgica	Si es negativa para cáncer, realizar TAC a dosis baja por 2 años	
		Estable: Anual por 2 años			
	> 10 mm	Aumento de tamaño o características sólidas o subsólidas:	Biopsia guiada por imagen o resección quirúrgica	Si es negativa para cáncer, realizar TAC a dosis baja por 2 años	
		A los 3-6 meses			
Estable: A los 6-12 meses		Resección quirúrgica			
	Aumento de tamaño o características sólidas o subsólidas:				

* Recomendaciones de *National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines Lung Cancer Screening. Version 2.2014.*

** Recomendaciones de *Thorax BTS. Guidelines for the Investigation and Management of Pulmonary Nodules. Agosto 2015.*

El Modelo de Brock también conocido como PanCanModel es un modelo multivariable que estima el riesgo de malignidad para cáncer de pulmón de un nódulo pulmonar evidenciado en estudios tomográficos. Los pacientes con sospecha de cáncer se les debe solicitar TAC de tórax con contraste o PET-CT

- En los pacientes con alta sospecha durante el seguimiento, se deben considerar estudios adicionales como tomografía axial computarizada (TAC) de tórax con contraste o tomografía computarizada-tomografía con emisión de positrones (PET-CT) y biopsia guiada por imagen o resección quirúrgica (Recomendación I B).
- La decisión de seguimiento durante dos o cuatro años con tomografía de dosis bajas, dependerá del criterio clínico multidisciplinario y los lineamientos a utilizar basados en la guía americana o británica, respectivamente (Recomendación I B).

Referencias

1. World Health Organization [Internet]. Tobacco – [citado 9 de marzo de 2018] Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
2. Deffebach M.E., Humphrey L. Screening for lung cáncer. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/screening-for-lung-cancer>. Acceso 20 abril 2018.
3. National Comprehensive Cancer Network [Internet]. Lung Cancer Screening, NCCN guidelines Version 2. 2017. Disponible en: https://www.nccn.org/patients/guidelines/lung_screening/files/assets/common/downloads/files/lung_screening.pdf
4. Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, Barnard S, Cane P, Draffan J et al; British Thoracic Society Pulmonary Nodule Guideline Development Group; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015 Aug;70 Suppl 2:ii1-ii54.

3. Aspectos clínicos y exámenes para el abordaje diagnóstico

El CPCNP puede ser asintomático y simplemente aparecer como un hallazgo casual en un estudio de imagen. El síntoma más frecuente es la tos con o sin hemoptisis. También puede presentarse disnea, dolor torácico, pérdida de peso, astenia u otras manifestaciones sistémicas que lamentablemente en la mayoría de los casos están presentes en la enfermedad avanzada¹.

Los factores de riesgo que se toman en cuenta son: historia de tabaquismo (fumadores y ex – fumadores), fumador pasivo, exposición a radón, exposición ocupacional, historia de cáncer o antecedente familiar de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar¹.

Muchos de los diagnósticos de CPCNP se inician con un hallazgo en una imagen, bien sea por síntomas respiratorios asociados, dolor en articulación de pared torácica, ecos abdominales que se visualicen en diafragma o zona supradiaphragmática, estudios que evalúan órganos extratorácicos con evidencia de lesión patológica, siempre acompañado de un exhaustivo examen físico e interrogatorio clínico².

La tabla 1.2 resume las opciones, según el hallazgo imagenológico, para considerar la toma de muestra y obtención del diagnóstico histológico. Todo paciente debe tener confirmación histológica con suficiente tejido para poder procesar inmunohistoquímica y pruebas moleculares³.

Tabla 1.2 • Opciones para toma de muestra y obtención del diagnóstico histológico según los hallazgos imagenológicos

Hallazgo clínico o imagenológico	Método diagnóstico sugerido	Muestra Obtenida
Ganglios cervicales, supraclaviculares Plastrones ganglionares	<ul style="list-style-type: none"> • PAAF • Tru-cut • Biopsia ganglionar 	Tejido ganglionar
Lesiones de aspecto tumoral de pared costal, arcos costales Tumor suprarrenal o vertebras (sin evidencia de tumor primario pulmonar)	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia quirúrgica • De arco costal o de lesión de pared torácica. • Percutánea o quirúrgica • Biopsia vertebral por neurocirugía 	Tejido tumoral primario o metastásico
Derrame Pleural	<ul style="list-style-type: none"> • Toracocentesis más citoquímico, citomorfológico y bloque celular • Biopsia pleural aguja de Abrams • Toracosopia con toma de biopsia pleural y líquido pleural 	Líquido pleural Pleura parietal Líquido pleural y pleura parietal.
Lesión nodular o tumoral que colinda con pared torácica	<ul style="list-style-type: none"> • Tru-cut percutáneo guiado por imágenes (ECO/TAC) • Espirotomo guiado por imágenes 	Tejido tumoral central
Lesión intraparenquimatosa Rodeada de pulmón sano	<ul style="list-style-type: none"> • Espirotomo guiado por imágenes • Broncoscopia con navegación electromagnética • Biopsia por toracosopia • VATS • Biopsia pulmonar a cielo abierto 	Tejido tumoral intraparenquimatosa
Lesiones centrales, hiliares, paratraqueales que correspondan a pulmón	<ul style="list-style-type: none"> • FBC • EBUS / EUS • Citología post-endoscopia 	Tejido tumoral Mucosa del árbol bronquial invadida por tumor
Lesión tumoral intraparenquimatosa que colinden con 2do o 3er arco costal anterior Plastrones ganglionares retroesternales que colinden con articulación condro-costal	<ul style="list-style-type: none"> • Toracotomía de Chamberlain 	Tejido tumoral ó ganglionar
Lesiones endobronquiales	<ul style="list-style-type: none"> • FBC • EBUS / EUS • Citología post-endoscopia 	Tejido tumoral
Adenopatías mediastínicas pre-traqueales, hiliares y subcarinales	<ul style="list-style-type: none"> • Mediastinoscopia • FBC/EBUS/EUS • Toracosopia 	Tejido ganglionar

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina. ECO: Ecografía. TAC: Tomografía axial computarizada.
VATS: Cirugía torácica video-asistida. FBC: Fibrobroncoscopia. EBUS: Ultrasonido endobronquial.
EUS: Ultrasonido esofágico

Autor: Zoraida Leal, cirujano general y cirujano de tórax

Otra técnica a considerar es la biopsia líquida, método novedoso no invasivo diseñado para el diagnóstico y monitoreo del CPCNP que analiza el ADN circulante del tumor (ctDNA), células circulantes de tumor (CTCs), proteínas o exomas principalmente en plasma, aunque también pueden detectarse en otros fluidos como orina, saliva o líquido pleural⁴. La mayoría de los ctDNA son células apoptóticas o necróticas del tumor, razón por la cual se puede demostrar su perfil genético e identificar mutaciones en concordancia a las biopsias de tejido⁵. El microambiente tumoral juega un papel fundamental en la progresión y el potencial metastásico de los tumores, lo cual supone numerosos retos en el futuro de la práctica clínica⁶. En la actualidad, su uso está reservado para monitorear pacientes durante el tratamiento.

Referencias

1. Latimer KM, Mott TF. Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening". *Am Fam Physician*. 2015;91(4):250-56.
2. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Diagnosis and Management of Lung Cancer. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e78S-e92S.
3. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J Thorac Dis*. 2013; 5(Suppl 5): S463–S478.
4. Pi C, Zhang MF, Peng XX, Zhang YC, Xu CR, Zhou Q. Liquid biopsy in non-small cell lung cancer: a key role in the future of personalized medicine?. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(12):1089-1096.
5. Kwapisz D. The first liquid biopsy test approved. Is it a new era of mutation testing for non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*. 2017; 5(3): 46.
6. Ansari J, Yun JW, Kompelli AR, Moufarrej YE, Alexander JS, Herrera GA et al. The liquid biopsy in lung cancer. *Genes Cancer*. 2016; 7(11-12): 355–367.

4. Patología y biología molecular

Actualmente la profundización en el comportamiento de la célula a nivel molecular nos ha permitido una mejor comprensión del origen, evolución, pronóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. La revisión de la nueva clasificación basada en cambios moleculares y genéticos plantea la necesidad del enfoque multidisciplinario de la enfermedad para llegar a un diagnóstico y tratamiento eficaz de la misma en Venezuela siguiendo los lineamientos establecidos por la medicina basada en la evidencia.

Anatomía patológica

En esta nueva era genómica con avances en tecnología molecular, el diagnóstico de CPCNP le ha presentado al patólogo nuevos retos como son:

- El advenimiento de nuevas terapias moleculares basadas en mutaciones específicas, la mayoría de las cuales tienen que ver con el adenocarcinoma (ADC) y sus subtipos histológicos¹.
- Las nuevas observaciones sobre la historia natural del ADC, derivadas del estudio por tomografía computarizada de alta resolución que han permitido detectarlo en etapas muy tempranas².
- La nueva clasificación del carcinoma de pulmón de la OMS del 2015, la cual tiene un impacto genético, clínico y radiológico, cambiando totalmente el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del CPCNP³.
- El diagnóstico anatomopatológico del CPCNP se realiza de acuerdo a dicha clasificación.
- El subtipo histológico específico de todos los CPCNP es imprescindible para una decisión terapéutica.
- La inmunohistoquímica debe utilizarse para reducir al máximo los diagnósticos de CPCNP sin otra especificación (CPCNP-SOE).

En el informe anatomopatológico, cuando las biopsias son piezas excisionales tales como cuñas, segmentos, lóbulos o neumonectomías (quirúrgicas), se reportan los siguientes parámetros⁴:

1. Tipo histológico.
2. Tamaño del tumor.
3. Índice mitótico
4. Necrosis.
5. Hemorragia.
6. Borde de resección hilar.
7. Ganglios linfáticos hiliares.
8. Invasión angiolinfática y perineural.
9. Infiltración a la pleura.
10. Estudio histoquímico.
11. Estudio inmunohistoquímico

Aportes de la nueva clasificación en el diagnóstico del CPCNP

La clasificación de la OMS³ del 2015 presenta cambios importantes con respecto a la del 2004. Entre ellos destacan:

1. El uso de la inmunohistoquímica.
2. La integración de las pruebas moleculares para personalizar las estrategias de tratamiento en el cáncer avanzado de pulmón.
3. Una nueva clasificación para el manejo de las biopsias pequeñas y material citológico, similar a la propuesta en el año 2011 por la Asociación para el Estudio del Cáncer de Pulmón, la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Respiratoria Europea⁵.
4. Un enfoque diferente en la clasificación del ADC de pulmón.
5. La restricción del diagnóstico de carcinoma de células grandes sólo para las resecciones quirúrgicas y en los casos en los cuales no existe diferenciación ni morfológica ni inmunohistoquímica hacia algunos de los subtipos de cáncer pulmonar.
6. La reclasificación de los carcinomas de células escamosas en queratinizantes, no queratinizantes y basaloides. Los carcinomas de células escamosas no queratinizantes requieren inmunohistoquímica para demostrar la diferenciación escamosa.
7. Los tumores neuroendocrinos se agrupan en una categoría única.
8. Se incluye en la categoría de tumor clasificable el carcinoma NUT ("proteína testicular nuclear") el cual proviene de una alteración genética en el gen NUT.
9. Se agregan dos tumores del tipo de glándulas mucosas: El mioepitelioma y el carcinoma mioepitelial.

Importancia del subtipo histológico y la genética en la medicina personalizada en cáncer avanzado de pulmón

El reto para los patólogos en distinguir entre el ADC y el carcinoma de células escamosas ha sido enfatizado por la observación de que las mutaciones del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los reordenamientos de la proteína cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y del ROS1 son más frecuentes en el ADC, lo que hace posible los tratamientos dirigidos y personalizados^{6,7}.

En los ADC se debe especificar el subtipo histológico con sus respectivos porcentajes ya que se ha visto una relación con la expresión de las mutaciones descritas y también porque están vinculados con el comportamiento biológico de la neoplasia⁸.

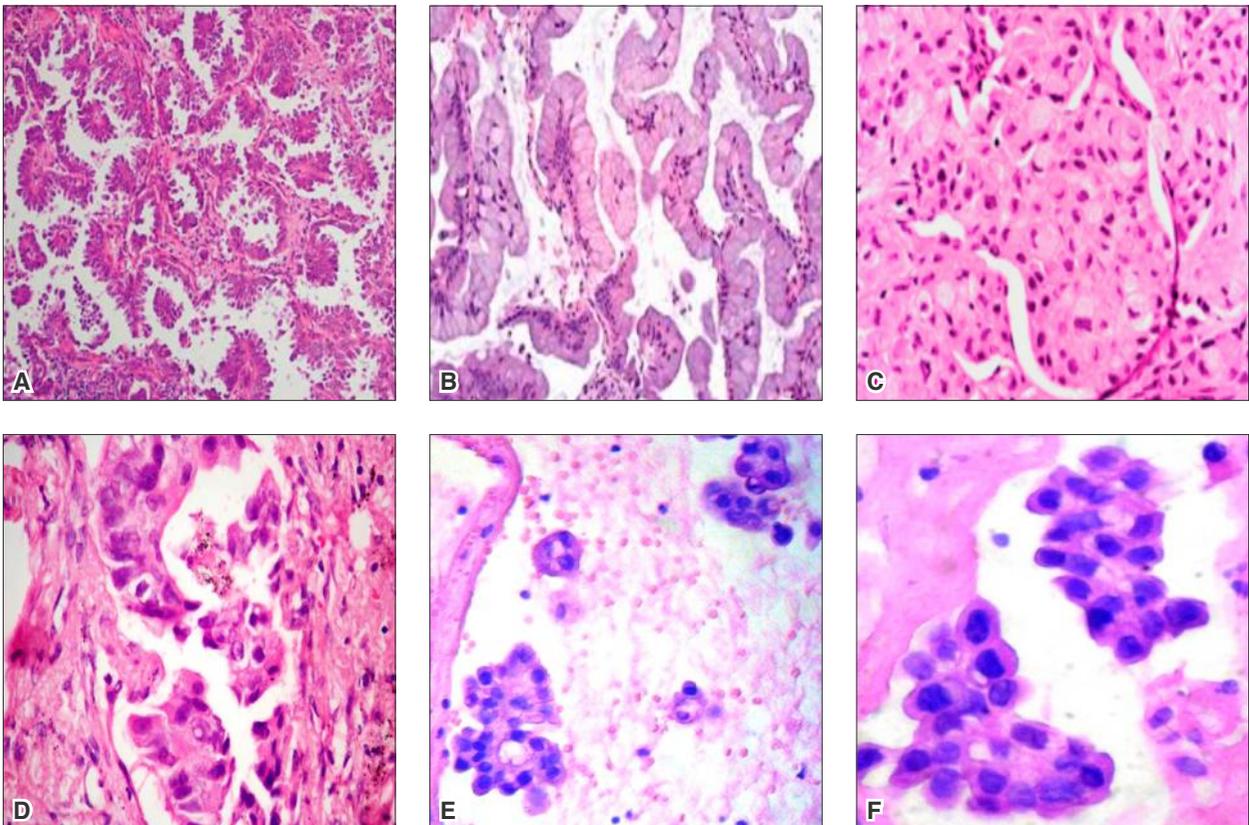
Los patrones más relacionados con la mutación EGFR son: ADC lepidico, papilar, micropapilar y sólido. Los patrones que más se han relacionados con el reordenamiento ALK son: ADC papilar, acinar y aquellos con algún porcentaje de células en anillo de sello. Así mismo los que presentan la mutación K-RAS son: ADC poco diferenciados y mucinosos. Es importante señalar que estas mutaciones son excluyentes entre sí. (Figura 1.2 y 1.3).

Figura 1.2 • Adenocarcinoma de pulmón



Fuente: Hospital General José Ignacio Baldó, "EL Algodonal", Archivo de Neumopatología.

Figura 1.3 • Adenocarcinoma de pulmón patrones histológicos



A: Patrón lepidico no mucinoso; B: Patrón lepidico mucinoso; C: Patrón con células en anillo de sello; D: Patrón acinar; E: Patrón micropapilar y papilar (10-x); F: Patrón papilar (40x).

Manejo del cáncer pulmonar en biopsias pequeñas y estudio citológico

A continuación se detalla el algoritmo que utilizaremos para el manejo de las biopsias pequeñas y material citológico ⁸:

1. En las biopsias pulmonares pequeñas y estudios citológicos con criterios morfológicos clásicos de ADC (patrón lepidico, acinar, papilar y /o micropapilar) o citológicos (disposición tridimensional, vacuolas citoplasmáticas, cromatina nuclear, nucléolo); van directo al estudio molecular y puede obviarse el estudio inmunohistoquímico.
2. Si el carcinoma presenta un patrón sólido con morfología no clásica de ADC o de células escamosas se reporta como un carcinoma pulmonar de células no pequeñas – sin otra especificación (CPCNP-SOE).
3. Al CPCNP-SOE se le deben practicar estudios de histoquímica (HQ) e inmunohistoquímica (IHQ).
4. Si los estudios de HQ e IHQ en CPCNP-SOE no son concluyentes el reporte queda CPCNP-SOE.
5. Si la HQ y el panel clásico de IHQ resultan positivos para ADC, el patólogo debe reportar CPCNP posible ADC.
6. Si el diagnóstico es de ADC con patrón sólido predominante por HQ e IHQ se le debe realizar estudio molecular.
7. Si el carcinoma por estudios de HQ e IHQ resulta positivo para ADC y carcinoma de células escamosas se reporta CPCNP-SOE posible carcinoma adenoescamoso y se le debe realizar estudio molecular.
8. Si el tumor es inadecuado para el test molecular, se debe discutir nuevamente el caso y plantear la rebiopsia.

Inmunohistoquímica

Muchos tumores primarios de pulmón pueden ser diagnosticados solamente utilizando los criterios morfológicos, sin embargo la inmunohistoquímica (IHQ) es de utilidad permitiéndonos separar los ADC de los carcinomas de células escamosas cuando son poco diferenciados; además nos ayuda a identificar los carcinomas neuroendocrinos de células grandes, los tumores carcinoides; y puede determinar el sitio primario en la enfermedad metastásica. Con el advenimiento de los tratamientos específicos para cada subtipo de CPCNP y más aún con las terapias dianas, es de suma importancia la determinación precisa de la estirpe del tumor y la separación de los ADC de los carcinomas de células escamosas ya que algunos de esos pacientes se benefician de esas terapias⁸. Para realizar un diagnóstico de certeza es necesario recurrir a los avances de la IHQ y la biología molecular, dichas herramientas son imprescindibles para diferenciar si una neoplasia es de tipo epitelial, mesenquimal o hematopoyética.

La IHQ tiene como fundamento el uso de reactivos basados en anticuerpos para localizar epítopes específicos presentes o ausentes en la neoplasia. Estos marcadores utilizados como antígenos pueden ser visualizados por medio de anticuerpos específicos que una vez unidos a su receptor en el tejido son identificados por medios colorimétricos y/o enzimáticos; la reacción química generada puede ser citoplasmática, nuclear, en la superficie de las células (membrana) o una combinación de estas⁹⁻¹⁵, como por ejemplo:

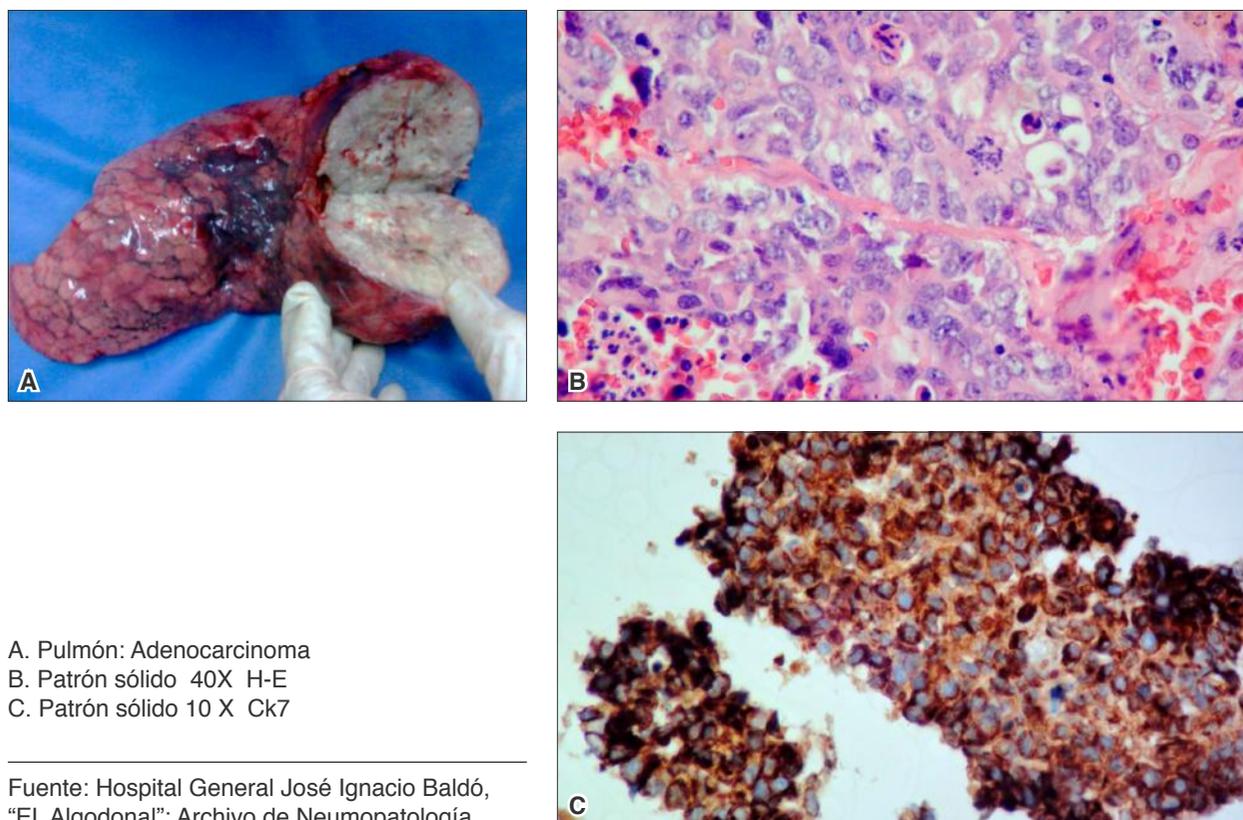
- Las citoqueratinas de alto peso molecular 5/6 y la 34BE12 tiñen el citoplasma de las células epiteliales escamosas.
- El p63 y el p40 son marcadores de expresión nuclear e igualmente tienen especificidad por las células escamosas y basales.
- El TTF1 (Factor de transcripción tiroideo 1) es nuclear.
- El napsin A es citoplasmático.
- El TTF1 y el napsin A son marcadores que nos ayudan a diferenciar el ADC pulmonar del carcinoma de células escamosas.

Tenemos que considerar que dichos marcadores pueden resultar positivos en otras neoplasias no primarias del pulmón:

- El TTF-1 es positivo en el epitelio folicular tiroideo, en algunos ADC gástricos ¹⁵, y también en carcinomas de células pequeñas de pulmón ¹⁶. Su sensibilidad y especificidad es del 85 % y 97 %, respectivamente ^{12,17}.
- El Napsin A se expresa en el epitelio pulmonar normal ¹³, en tumores de ovario (carcinomas de células claras) ¹⁸. La sensibilidad y especificidad del Napsin A para diferenciar los ADC pulmonares de los carcinomas de células escamosas es de 85% y 94 % respectivamente ¹².
- El p63 ayuda a distinguir los carcinomas de células escamosas del adenocarcinoma ^{17,19}. Sin embargo un tercio de los ADC pueden ser positivos ⁸; este marcador tiene una sensibilidad y una especificidad para reconocer el carcinoma de células escamosas de un 100 y 85 % respectivamente ¹⁹.
- El p40 parece ser más específico que el p63 en los carcinomas de células escamosas de pulmón ⁸. Tiene una especificidad de 94 % y una sensibilidad de 96% para el carcinoma de células escamosas ¹⁷.

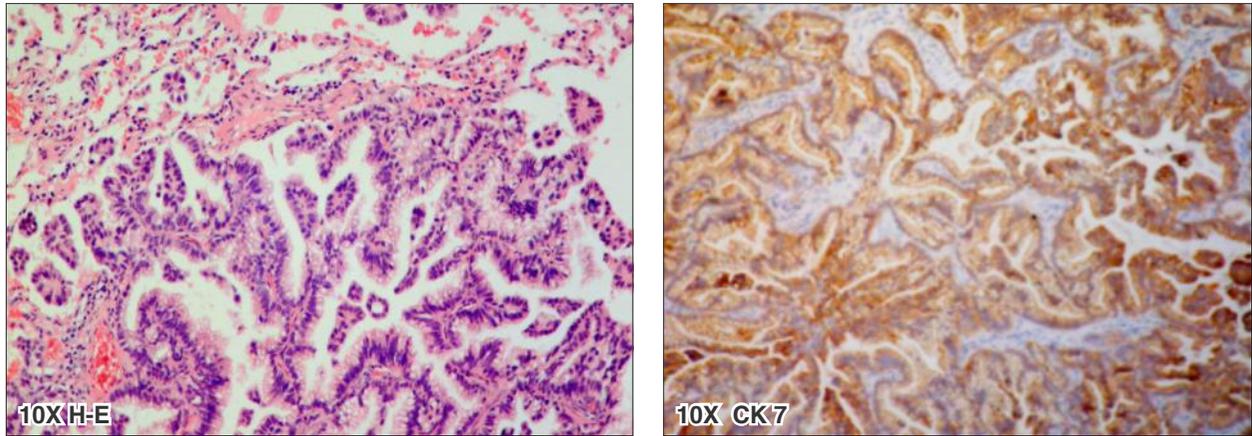
Para distinguir un ADC pulmonar de un carcinoma de células escamosas es recomendable realizar un panel de anticuerpos combinando TTF1, Napsin A, p63 y p40 y es recomendable utilizar la citoqueratina 5/6 cuando no se observa queratinización. Para preservar el tejido para su uso en técnicas moleculares se recomienda utilizar un solo marcador para ADC uno para el carcinoma escamoso siendo la combinación óptima TTF1 y p40. También se debe considerar el método de la doble tinción como TTF1/ Napsin A ²⁰. (Figura 1.4,1.5 y 1.6).

Figura 1.4 • Adenocarcinoma de patrón sólido

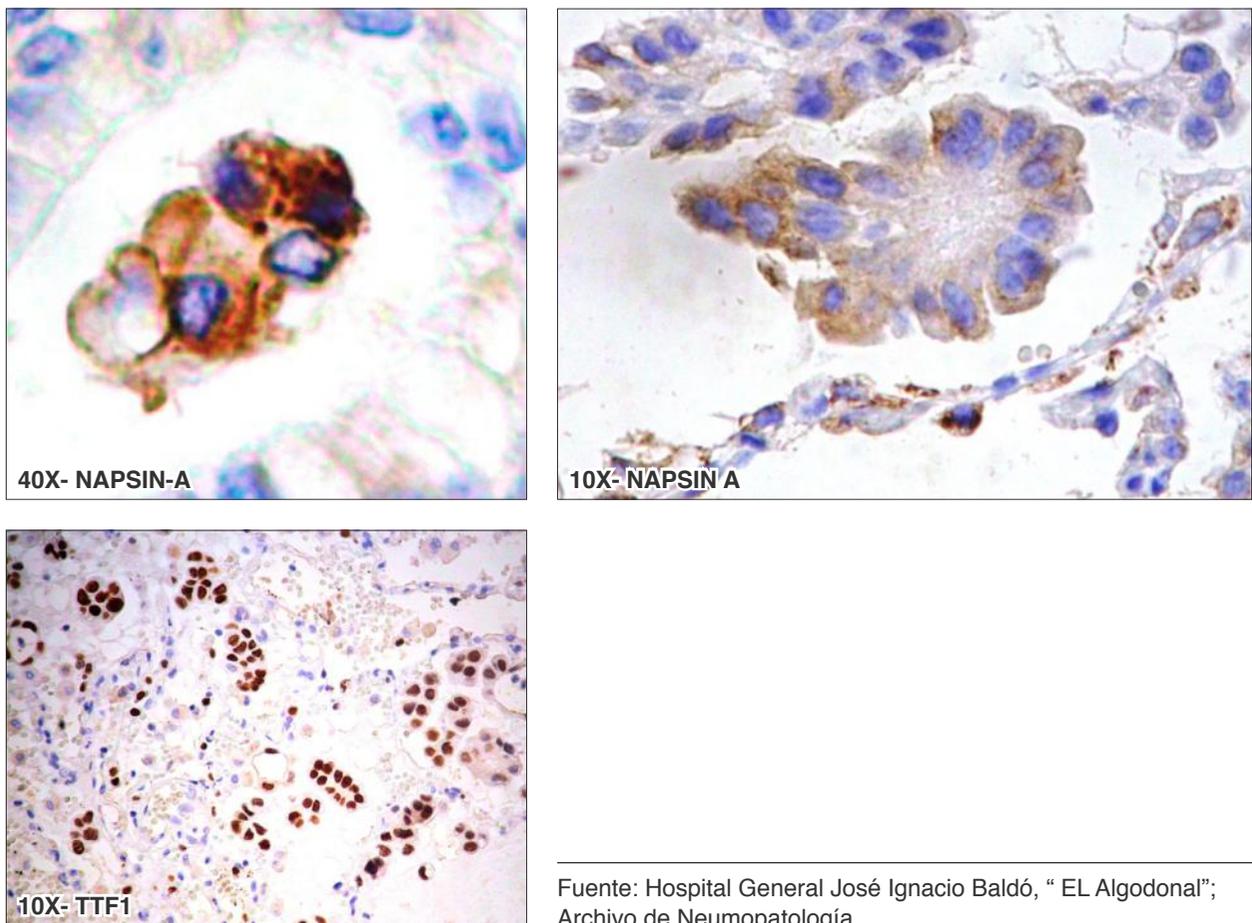


A. Pulmón: Adenocarcinoma
 B. Patrón sólido 40X H-E
 C. Patrón sólido 10 X Ck7

Fuente: Hospital General José Ignacio Baldó, "EL Algodonal"; Archivo de Neumopatología.

Figura 1.5 • Adenocarcinoma con patrón lepidico

Fuente: Hospital General José Ignacio Baldó, "EL Algodonal"; Archivo de Neumopatología.

Figura 1.6 • Adenocarcinoma: patrón acinar y micropapilar

Fuente: Hospital General José Ignacio Baldó, " EL Algodonal";
Archivo de Neumopatología.

IHQ en la identificación y clasificación de la enfermedad metastásica del pulmón

Un alto porcentaje de los nódulos pulmonares corresponden a metástasis y cuando el Napsin A y el TTF1 resultan negativos pueden sugerir un ADC no primario de pulmón; sin embargo esa negatividad no excluye el origen pulmonar, particularmente en los ADC mucinosos. Los hallazgos morfológicos junto con el patrón de inmunotinción son utilizados para el diagnóstico de las neoplasias metastásicas. Son de gran ayuda para su diagnóstico los siguientes anticuerpos CK7, CK20, CK5/6, Melan A, HMB45, antígeno prostático específico, antígeno leucocitario común, p40, CDX2, PAX8, desmina, actina muscular específica, CD117 (C-Kit) y GATA 3. El panel a escoger está dado por las características morfológicas, la historia clínica del paciente y los hallazgos de imágenes.

Algunos ADC de pulmón pueden ser positivos a la CK20. El CDX2 que es un marcador de origen gastrointestinal puede ser positivo en algunos adenocarcinomas mucinosos de pulmón. El GATA 3 es un marcador de origen urotelial puede ser expresado en algunos carcinomas de células escamosas de pulmón.

Alteraciones moleculares

Las alteraciones moleculares en el ADC de pulmón más frecuentes se encuentran en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER-1/ ErbB1, HER-2 / ErbB2, HER-3 / ErbB3 y HER4 / ErbB4)²². Este receptor es una glucoproteína transmembrana ubicua, compuesta por un dominio extracelular amino terminal para la unión de ligandos, una hélice transmembrana hidrófoba, un dominio citoplasmático que contiene el dominio tirosina cinasa y una región carboxilo terminal que contiene residuos de tirosina y elementos reguladores del receptor ²².

El EGFR puede ser activado por diversos ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) o el factor α de transformación del crecimiento (TGF- α); la unión de los ligandos al dominio extracelular da lugar a la oligomerización del receptor que activa la porción tirosina quinasa de la molécula y origina la fosforilación de ambos dominios del receptor; estas tirosinas fosforiladas sirven como sitios de unión para diferentes moléculas transductoras de señales citoplasmáticas, iniciándose así la cascada de acontecimientos intracelulares, que conducen a la proliferación celular ²¹⁻²³.

Entre las proteínas que activan la cascada del EGFR tenemos: PI3K/AKT, RAS, RAF, MAPK entre otros. Este camino regula procesos claves como la apoptosis y la proliferación celular ; tanto las células neoplásicas como las normales dependen de las señales del EGFR, pero en las células normales dicha señal se encuentra totalmente regulada y en las células neoplásicas muestran lo que ha sido llamada una "adicción" a esta ruta, la cual ha sido utilizada, por los investigadores, para la elaboración de las diferentes terapias farmacológicas inhibitoras del receptor de tirosina cinasa (TKi) (terapias específicas dirigidas) ^{21,23,24}.

El desarrollo de terapias diana en el cáncer pulmonar cambia por completo nuestra práctica de la anatomía patológica ya que luego del análisis patológico convencional las muestras de tejido deben ser remitidas para el estudio molecular con el fin de determinar las biomoléculas indicativas del tipo de tratamiento de la enfermedad, así como el pronóstico de la misma y las diferentes respuestas al tratamiento; aquella molécula que desencadena la progresión del cáncer es la molécula moduladora del proceso o "driver oncogen" y esa es la molécula que con los nuevos fármacos se desea neutralizar ^{22, 23,24}.

Estos avances en el desarrollo de técnicas moleculares y biomarcadores han podido definir el comportamiento biológico del cáncer, pronóstico y terapia óptima , lo cual ha dado origen a una medicina personalizada y a un tratamiento molecular dirigido con excelentes resultados que han abierto un nuevo panorama en el tratamiento del cáncer de pulmón.

En resumen, el diagnóstico patológico comprende: el diagnóstico histopatológico ³, el diagnóstico inmunohistoquímico ^{3,5} y el diagnóstico molecular¹⁻⁸. En el diagnóstico molecular, las mutaciones más frecuentemente observadas son:

- En los ADC: KRAS, EGFR, y EML4-ALK.
- Otras mutaciones menos frecuentes: BRAF, PIK3CA, HER2, ROS1, MEK1 y MET (AMP) entre otras, ya que siguen apareciendo nuevas mutaciones ²¹.
- La mutación del KRAS es la más frecuente, se observa en todos los pacientes fumadores, es un factor predictivo de mal pronóstico; se presenta en el 22% de los ADC y el subtipo histológico más frecuente en el que se presenta es en el ADC mucinoso ⁸.
- La mutación del EGFR se presenta en pacientes femeninas, por lo general no fumadoras o fumadoras leves (menos de 10 paquetes año); descrita por primera vez en mujeres asiáticas, esta mutación se correlaciona con la respuesta a ciertos fármacos del tipo TKi, como el erlotinib y el gefitinib; se presenta en el 17 % de los ADC originados en la vía aérea terminal y los subtipos histológicos más frecuentes son el patrón lepidico no mucinoso, acinar, papilar y micropapilar. Las mutaciones que se estudian se encuentran en los exones: 18,19,20 y 21 y son las que se deben pedir en el estudio molecular, siendo las más frecuentes las localizadas en el exón 19 y exón 21 (L858-R) 90%. Las mutaciones puntuales son en los exones 18 y 20 (T 790 M) 2.5% y las inserciones en el exón 20 en el 5-10% ^{23,24}. El método de elección para demostrar la mutación es a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT). La expresión de esta mutación es el mejor predictor de respuesta al tratamiento farmacológico (TKi) ²³⁻²⁵.

Los pacientes con esta mutación pueden tener recaídas por presentar nuevas mutaciones en el tumor que los hace resistentes al tratamiento; la segunda mutación más frecuente en el tratamiento es en el Exón 20 (T790M) en un (50 %) y han surgido nuevas moléculas para el tratamiento con una tasa de respuesta alrededor del 58 % ²⁴⁻²⁵.

- La fusión ALK-EMLA4: ALK es el gen de cinasa del linfoma anaplásico; el producto de este gen es un receptor transmembrana de señalización con actividad tirosina quinasa que interviene en el desarrollo del sistema nervioso central y en el desarrollo del mesodermo intestinal; se expresa en el linfoma anaplásico de células grandes, linfoma difuso de células grandes, neoplasias ectodérmicas (neuroblastoma, glioblastoma, melanoma) y en el tumor miofibroblástico inflamatorio²¹.

En el CPCNP, la proteína ALK se expresa como aberrante, resultante de la fusión del gen ALK y otra proteína llamada EMLA4 también con actividad tirosina cinasa (cromosoma 2 exón 20, exón 6Bb9); existen 21 variantes de EML4-ALK, siendo la más frecuente: 1 (20/13) y la 3 (20/6) ^{21,23,26}.

La mutación EML4-ALK ocurre en pacientes jóvenes con una media de 51 años; no fumadores o fumadores leves (menos de 10 paquetes año); el tipo histológico más frecuente es el ADC subtipos histológicos: papilar, acinar, anillo de sello (todos expresan TTF1) ^{1,21,22,23,26}. La frecuencia de la fusión es 7%. La terapia diana es con TKi (crizotinib-ceritinib). El método de detección de elección es la hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH por sus siglas en inglés). Recientemente la FDA aprobó el método Ventana ALK (D5F3) para el estudio inmunohistoquímico²⁷. Otros mecanismos de adicción oncogénica son:

- ROS 1: Aparece en el 1% de pacientes jóvenes no fumadoras con histología de ADC y presentan excelente respuesta a los TKi (crizotinib)²⁸.
- MET: Es un gen localizado en el cromosoma 7 y está en relación con el receptor de crecimiento hepático, su sobreexpresión es un índice de mal pronóstico; aparece hasta en un 20 % en los

pacientes con mutación del gen EGFR como mecanismo de resistencia. Los pacientes con alta amplificación del MET presentan una tasa de respuesta del 70% al tratamiento con TKi y una supervivencia sin progresión hasta de 19 meses²⁹.

Inmunoterapia

La finalidad de la inmunoterapia es devolverle al organismo su normalidad, para que regrese su regulación natural y autóctona; el paciente desencadena una respuesta inmunológica capaz de regular o inhibir el medio ambiente tumoral a través de una respuesta antígeno-anticuerpo³⁰. La neoplasia desarrolla mecanismos de escape a esta respuesta inmunitaria; es lo que se denomina inmunotolerancia o inhibición de la respuesta inmunológica de las células T³¹.

La vía PD-1/PD-L1 (muerte celular programada asociada a la proteína 1 - muerte celular programada asociada al ligando de la proteína 1) es, hasta este momento, la más estudiada; la proteína PD-1 la expresa el linfocito T y su función es inducir la apoptosis de la célula neoplásica; cuando la célula tumoral se siente atacada, produce la proteína PD-L1 la cual puede neutralizar a la proteína PD-1, uniéndose a ella, dando por resultado una inhibición o bloqueo de la respuesta inmunológica, este tipo de respuesta de la neoplasia se ha convertido para los investigadores en una diana interesante de inhibir³⁰⁻³².

La expresión de PDL-1 por IHQ en las células neoplásicas o en las células inflamatorias del estroma es actualmente el único marcador predictivo de respuesta a la inmunoterapia a pesar de la amplia variabilidad en la reacción del tejido estudiado, quizás producto de los diversos métodos de IHQ utilizados³³.

La guía basada en la evidencia disponible del Colegio Americano de Patólogos (ACP por sus siglas en inglés), la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer Pulmonar (IASLC) y la Asociación de Patología Molecular (AMP) nos da indicaciones para tomar decisiones terapéuticas basadas en el análisis molecular del cáncer pulmonar³⁴. En general, recomiendan cumplir las siguientes indicaciones:

- Los laboratorios deben o deberían tener una entidad externa para el control de calidad.
- Las muestras enviadas, sean histológicas o citológicas, han de tener como mínimo un 20 % de células neoplásicas,
- No utilizar IHQ para el estudio de alteraciones moleculares en el EGFR.

Esta guía es importante porque está constituida por un panel multidisciplinario y propone pautas para estandarizar los estudios moleculares y unificar criterios en el uso de las nuevas terapias. En relación a cómo seleccionar los pacientes para las terapias inmunomoduladoras; algunas muestras deberían ser preservadas para el estudio (PD-1/PD-L1) y esta preservación tiene que ser de acuerdo a las normas o procedimientos que se encuentren en consideración por los patólogos en ese momento. Debido a la variabilidad de las diferentes técnicas y resultados no se tiene todavía una metodología específica basada en la evidencia, por lo tanto el panel de expertos no puede recomendar una prueba específica para el uso de estas drogas. Una guía práctica futura está siendo planificada con enfoque en las terapias inmunomoduladoras³⁴. Las recomendaciones específicas de la guía 2018 de cáncer de pulmón se resumen en³⁴:

A. ¿Cuáles nuevos genes deberían ser investigados en pacientes con cáncer de pulmón?

1. ROS1: Realizarlo en todos los pacientes con ADC (Recomendación I A).
2. ROS1: Efectuarlo por IHQ; si resulta positiva, identificar la mutación con el estudio molecular (Recomendación II B).
3. BRAF: No de rutina; sólo si EGFR, ALK y ROS1 son negativos (Recomendación VB)³³.

4. RET: No es recomendado de rutina (Recomendación V C).
5. ERBB2 (HER2): No realizarlo de rutina, solo si EGFR, ALK y ROS1 son negativos (Recomendación V C).
6. KRAS: No de rutina; si se va a realizar un panel largo, debería incluirse o cuando EGFR, ALK y ROS1 son negativos (Recomendación V B).
7. La prueba molecular de MET no está indicada como rutina (Recomendación V C).

B. Métodos:

8. IHQ: Es una alternativa para el FISH en ALK (Recomendación I A).
9. Secuenciación genética múltiple: es preferible a realizar una prueba tras otra para identificar otras mutaciones más allá de EGFR, ALK y ROS1 (Recomendación V B).
10. Cuando existe duda en el diagnóstico, los laboratorios deben utilizar otros métodos alternativos de comprobación o repetir la prueba (Recomendación V B).

C. ¿Se pueden realizar test moleculares en otros tipos de carcinoma pulmonar?

11. Si cuando los cambios clínicos indiquen alta probabilidad de una mutación oncogénica (Recomendación V B).

D. ¿Cuál prueba está indicada para pacientes con una mutación que no está respondiendo a la terapia personalizada?

12. En ADC pulmonares que tienen una mutación EGFR y existe progresión luego del tratamiento personalizado, el médico debe detectar la mutación EGFR T790M en aquellos pacientes seleccionados para terapia EGFR diana de tercera generación (Recomendación I A).
13. En pacientes con resistencia a la terapia anti EGFR es suficiente con un 5% de células viables para realiza la prueba de la mutación EGFR T790M (Recomendación I B).
14. No existe suficiente evidencia a favor o en contra de realizar nuevamente la prueba para detectar la mutación ALK, si el paciente presenta resistencia al tratamiento.

E. ¿Cuál es el rol del test para ADN libre circulante (biopsia líquida) en pacientes con carcinoma de pulmón?

15. No hay suficiente evidencia que soporte la prueba en ADC primarios de pulmón.
16. Se recomienda cuando el tejido es insuficiente para el test molecular (Recomendación II B).
17. Se puede utilizar el método para identificar la mutación EGFR T790M en ADC con progresión o resistencia secundaria a tratamiento con TKi; si el plasma es negativo se recomienda la re-biopsia (Recomendación V B).
18. No existe suficiente evidencia para utilizar la prueba en el diagnóstico primario o en la identificación de EGFR o de cualquier otra mutación o la identificación de la mutación EGFR T790M al tiempo de la resistencia al tratamiento con TKi.

En cuanto a la terapia inmunomoduladora no existe evidencia firme que respalde un método diagnóstico específico siendo la IHQ, el más utilizado; este es un punto en el cual trabajan diferentes investigadores^{33,34}.

Conclusiones

El CPCNP continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico por lo cual el enfoque multidisciplinario, siguiendo los lineamientos de la medicina basada en la evidencia, es fundamental para llegar a un diagnóstico y tratamiento eficaz, lo que conlleva a un flujo dinámico continuo entre la clínica, la anatomía patológica y los estudios moleculares.

Referencias

1. Travis WD Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med* 2011;32:669-92.
2. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk AC, Chirieac LD et al. Revolution in Lung Cancer. New challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:110-16.
3. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumor. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1243-60.
4. Rosai J (ed). *Surgical Pathology. Respiratory Tract. Lung and pleura.* Tenth Edition Vol 1. Mosby Elsevier; 2011. p 366-401.
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; 6:244-85.
6. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823-59.
7. Leigh NB, Rekhtman N, Biermann WA, Huang J, Mino-Kenudson M, Ramalingam SS et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:3673-79.
8. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y et al. Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):668-84.
9. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol.* 2011; 24 (10):1348-59.
10. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(6):767-73.
11. Lau SK, Luthringer DJ, Eisen RN. Thyroid transcription factor-1: A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2002;10:97-102.
12. Ueno T, Linder S, Elmberger G. Aspartic proteinase napsin is a useful marker for diagnosis of primary lung adenocarcinoma. *Br J Cancer.* 2003 Apr;88:1229-33.
13. Chuman Y, Bergman A, Ueno T, Saito S, Sakacuchi K, Alaiya AA et al. Napsin A, a member of the aspartic protease family, is abundantly expressed in normal lung and kidney tissue and is expressed in lung adenocarcinomas. *FEBS Lett* 1999;462:129-34.
14. Klempner SJ, Cohen DW, Costa DB. ALK translocation in nonsmall cell lung cancer with adenocarcinomas and squamous cell carcinoma markers. *J Thorac Oncol* 2011;6:1439-40.
15. Choi SM, Furth EE, Zhang PJ. Unexpected TTF-1 positivity in a subset of gastric adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24(8):603-607.
16. Zachara-Szczakowski S, Verdun T, Churg A. Accuracy of classifying poorly differentiated non-small cell lung carcinoma biopsies with commonly used lung carcinoma marker. *Hum Pathol* 2015;46:776-82.
17. Tran L, Mattsson JS, Nodin B, Jonsson P, Planck M, Jirstrom K et al. Various antibody clones of napsin A, thyroid transcription factor 1, and p40 and comparison with cytokeratin 5 and p63 in histopathologic diagnostics of non-small cell lung carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016;24(9):648-59.
18. Kandalaf PL, Gown AM, Isacson C. The lung-restricted marker napsin A is highly expressed in clear cell carcinomas of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2014;142:830-36.
19. Gurda GT, Zhang L, Wang Y, Chen L, Geddes S, Cho WC et al. Utility of five commonly use immunohistochemical markers TTF-1, Napsin A, CK7,CK5/6 and p63 in primary and metastatic adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung; A retrospective study of 246 fine needle aspiration cases. *Clin Transl Med.* 2015 Apr 21;4:16.
20. Jhonson H, Cohen C, Fatima N, Duncan D, Siddiqui MT. Thyroid transcription factor 1 and Napsin A double stain: Utilizing different vendor antibodies for diagnosing lung adenocarcinoma. *Acta Cytol.* 2012;56 (6):596-602.
21. Chirieac LR, Dacic S. Targeted Therapies in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin.* 2010;3(1):71-82.
22. García- Foncillas J, Garrido P, Gómez J, Palacios J, Tarón M . Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. *Rev Esp Patol.* 2011;44 (1):17-31.
23. Sharma SV, Bell DN, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth receptor mutations in lung cancer. *Nature Reviews* 2007;7:169-81.
24. Young EC, Owens MM, Adebiji I, Bendahan T, Butter R, Callaway J et al. A comparison of methods for EGFR mutation testing in Non-Small-Cell-Lung-Cancer. *Diagn Mol Pathol* 2013;22:190-195.
25. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C et al Screening for epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer . *N Engl J Med* 2009;361(10):947- 957.
26. Kwak E, Bang Y-J, Camidge R, Shaw A, Salomon B, Maki Robert G et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non- Small- Cell Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
27. Ventana medical systems INC . 1910 East Innovation. Park D Tucson, AZ 85755; <https://www.roche.com>.
28. Bubendorf L, Buttner R, Al-Dayel F, Dietel M, Elmberger G, Kerr K et al. Testing for Ros 1 in non- small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch* 2016; 469: 489-503.
29. Sholl LM. The molecular pathology of lung cancer. *Surg Pathol Clin* 2016;9:353-378.
30. Patel SP, Kurzrock R . PDL-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015;14:847-56.
31. Topalian S, Hodi S, Brahmer J, Gettinger S, Smith D, Dermott D et al Safety, Activity and immune correlates of anti PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
32. Karachaliou N, Rosell R. Science and biology drives the immune system to cure lung cancer patients a revolution but without challenges. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918763723.
33. Zimmermann S, Peters S , Owinokokot T, Gadgeel SH . Immune checkpoint Inhibitors in the management of lung cancer. 2018 ASCO Educational Book : 682-695.
34. Lindeman N, Cagle P, Aisner D, Arcila M, Beasley MB , Bernicker EH et al. Update molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologist, the International Association for the Study of Lung Cancer and the Association for Molecular Pathology . *Arch Pathol Lab Med* 2018;142:321-46.

5. Estadaje y evaluación neumonológica preoperatoria

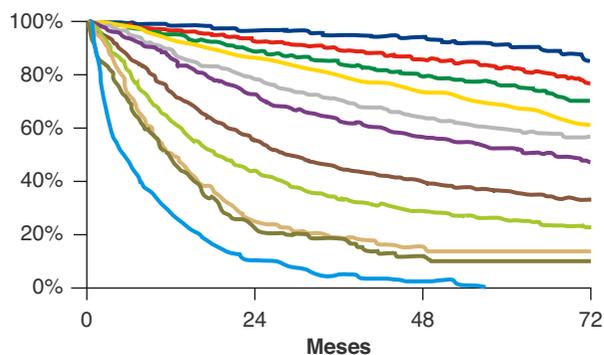
Para el estadaje del CPCNP utilizamos el Sistema TNM Octava Edición aprobada en el año 2017 por la IASLC¹. La tabla 1.3 y la figura 1.7 resumen las características revisadas, estadaje y pronóstico.

Tabla 1.3 • Características del TNM 8va. Edición para CPCNP¹

T	Tumor primario
Tx	El tumor primario no puede ser identificado o presencia de células tumorales malignas en esputo o lavado bronquial pero no visibles por imagen o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor diámetro rodeado de pulmón o pleura visceral sin evidencia por broncoscopia de invasión a bronquio lobar
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor ≥ 1 cm pero ≤ 2 cm
T1c	Tumor ≥ 2 cm pero ≤ 3 cm
T2	Tumor ≥ 3 cm pero ≤ a 5 cm que involucra al bronquio principal pero no invade carina o invasión a pleura visceral o asociado a atelectasia / neumonía postobstructiva que se extiende a la región hilar e involucra parcial o totalmente al pulmón
T2a	Tumor > 3cm pero < 4 cm
T2b	Tumor > 4 cm pero ≤ a 5 cm
T3	Tumor > a 5 cm pero ≤ 7 cm o asociado a nódulos separados en el mismo lóbulo del tumor primario o invasión directa a la pared torácica (incluye pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico y pericardio parietal
T4	Tumor > 7 cm o asociado a nódulos en lóbulos diferentes del tumor primario ipsilateral o invasión del diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina
N	Invasión ganglionar
Nx	No pueden ser identificados
N0	Sin evidencia de metástasis en nódulos linfáticos regionales
N1	Metástasis peribronquiales ipsilaterales, hiliares y/o intrapulmonares, incluyendo extensión directa
N2	Metástasis mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis mediastinales e hiliares contralaterales, en escaleno (ipsi ó contralateral) y supraclavicular
M	Metástasis distantes
M0	Sin evidencia de metástasis
M1a	Nódulos separados en lóbulos contralateral, nódulos pleurales ó pericárdicos, derrame pleural ó pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única
M1c	Metástasis extratorácicas múltiples en uno ó más órganos

Evaluación neumonológica preoperatoria: Los pacientes en plan de cirugía de resección pulmonar ameritan de una evaluación sistematizada para la identificación de factores de riesgo, comorbilidades, estimación de riesgo quirúrgico a corto y largo plazo, medición de la tolerancia al esfuerzo y elaboración de estrategias trans y posoperatorias con el fin de minimizar la morbilidad y mortalidad o complicaciones (infecciones, atelectasias, broncoespasmo, exacerbación de enfermedades de base, embolismo pulmonar, arritmias, eventos coronarios agudos, ventilación mecánica prolongada, insuficiencia respiratoria)²⁻⁴.

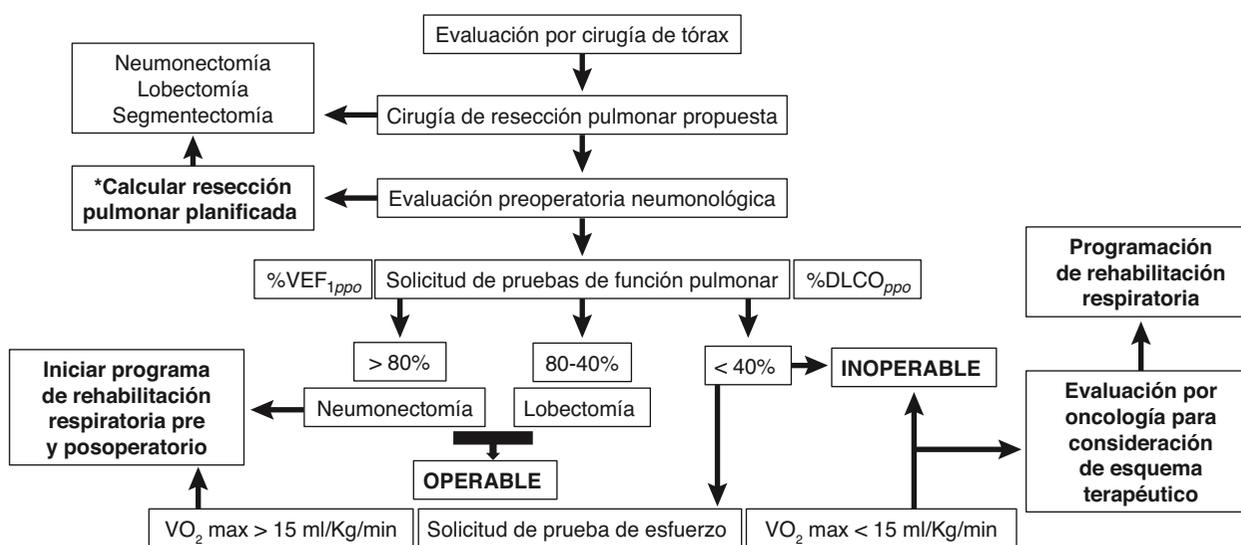
Los exámenes básicos son el perfil de laboratorio preoperatorio, la radiografía de tórax (en algunos casos la tomografía de tórax aportará más datos) y las pruebas de funcionalismo pulmonar como espirometría posbroncodilatador, difusión del monóxido de carbono (DLCO) y volúmenes pulmonares⁵. La estimación posoperatoria del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y DLCO permite evaluar si el paciente es candidato a neumonectomía, lobectomía o segmentectomía, ofreciendo al cirujano torácico una mejor visión de la reserva respiratoria que tendrá el paciente post-

Figura 1.7 • TNM 8va. Edición: Estadaje y pronóstico en CPCNP¹


T/M	Subcategoría	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIB	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

8va. Edición	E	TSM	SG 24m	SG 60m
IA1	68 / 781	NR	97%	92%
IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
IB	560 / 1928	NR	87%	68%
IIA	215 / 585	NR	79%	60%
IIB	605 / 1453	66,0	72%	53%
IIIA	2052 / 3200	29,3	55%	36%
IIIB	1551 / 2140	19,0	44%	26%
IIIC	831 / 986	12,6	24%	13%
IVA	336 / 484	11,5	23%	10%
IVB	328 / 398	6,0	10%	0%

quirúrgico^{6,7}. Existe una fórmula sencilla para realizar estos cálculos, la cual se muestra en el algoritmo de abordaje en la figura 1.8. Adicionalmente, es importante destacar que todo paciente planificado para cirugía de resección pulmonar, debe ingresar a un programa de rehabilitación respiratoria (RR) antes y después de la intervención quirúrgica (Recomendación I B)^{8,9}.

Figura 1.8 • Algoritmo para el abordaje en el paciente planificado para cirugía de resección pulmonar en CPCNP


* Fórmulas para cálculo de resección pulmonar: a) $VEF1/DLCO_{ppo}\% = VEF1/DLCO_{pre} \times (19 - n) / 19$ donde n es el número de segmentos a reseccionar. b) $VEF1/DLCO_{pre} \times [(1 - \text{perfusión pulmón a reseccionar}/100) \times (n^\circ \text{ de segmentos a reseccionar}/n^\circ \text{ segmentos total de pulmón})]$; $VEF1_{ppo}$ = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (estimación post-operatoria) reportado en espirometría post-broncodilatador; $DLCO_{ppo}$ = Prueba de difusión del CO (estimación post-operatoria); $VO_2 \text{ max}$: Consumo máximo de oxígeno. Autor Mirvi Molea Pernía, médico internista-neumólogo clínico e intervencionista. Adaptación bajo los lineamientos de La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Referencias

- 1.- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eight) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
- 2.- Yang Y, Gao W, Zhao H, Yang Y, Shi J, Sun Y et al. Risk factors and consequences of perioperative reoperation in patients undergoing pulmonary resection surgery. *Surgery.* 2016;159(2):591-601.
3. Trzaska-Sobczak M, Skoczyński S, Pierzchała W. Pulmonary function tests in the preoperative evaluation of lung cancer surgery candidates. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2014;11(3): 278-282.
4. Rodriguez-Larrad A, Lascurain-Aguirrebena I, Abecia-Inchaurregui LC, Seco J. Perioperative physiotherapy in patients undergoing lung cancer resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(2):269-81.
5. Adiego CS, Alonso SA, Cladellas E, Pastor E. Complicaciones quirúrgicas de la resección pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(Supl 8):26-31.
6. Varela G. Evaluación funcional previa a la resección pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(12):575-576.
7. Win T, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Cafferty F, Laroche CM. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients. *Respir Care.* 2007;52(6):720-26.
8. Hernández C, Jáuregui L. Evaluación preoperatoria del paciente sometido a resección pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2006;65(2):68-73.
9. Varela G, Barberà J, Cordovilla R, Duque JL, López A, Puente L. Normativa sobre valoración del riesgo quirúrgico en el carcinoma broncogénico. *Arch Bronconeumol.* 2005;41(12):686-97.

6. Tratamiento (Estadios I a III)

6.1. Estrategias quirúrgicas en estadios tempranos (I y II).

6.2. Radioterapia

6.3. Terapia sistémica:

6.3.1. Tratamiento adyuvante.

6.3.2. Estadio III

6.3.2.a. Enfermedad resecable.

6.3.2.b. Enfermedad no resecable.

6.3.2.c. Terapias diana.

6.1. Estrategias quirúrgicas en estadios tempranos (I y II)

La piedra angular del tratamiento del cáncer de pulmón potencialmente resecable es la extirpación quirúrgica del tumor¹. La lobectomía es el tratamiento actual de elección para tumores T1, ya que la tasa de recurrencia después de una resección más limitada (segmentectomía o resección en cuña) es mucho mayor². Los distintos tipos de ADC han evolucionado evidenciando diferencias en el patrón metastásico, recurrencia y supervivencia, y en base a esto, una resección limitada podría ser adecuada en los subtipos menos invasivos².

El manejo de los ganglios linfáticos durante la cirugía se dicta principalmente por los requisitos de estadiaje para la resección R0 garantizada. Esto implica una evaluación quirúrgica de un mínimo de seis ganglios o estaciones ganglionares, tres de los cuales deben ser mediastinales, incluidos la estación subcarinal^{3,4} la disección ganglionar sistemática se recomienda en las etapas II y IIIA⁵ Las combinaciones de resección y radioterapia ablativa estereotáxica (SABR) han demostrado ser muy efectivas y para aquellos que no están dispuestos a aceptar los riesgos, o están en muy alto riesgo, se debe ofrecer la radioterapia (RT) curativa, ya sea radioterapia SABR o RT de alta dosis hipofraccionada⁶.

Recomendaciones

- Ofrecer cirugía a todos los pacientes con estadios I y II en CPCNP como el tratamiento de elección para todos los que están dispuestos a aceptar los riesgos relacionados con el procedimiento (Recomendación III A).
- Para pacientes con un tumor resecable no localizado en el centro y ausencia de metástasis ganglionares en las imágenes de TC-PET, realizar la resección quirúrgica (Recomendación I A).
- La lobectomía es el tratamiento quirúrgico estándar de los tumores de 2 cm de tamaño que tienen una apariencia sólida en la TC (Recomendación II B).
- Realizar resección anatómica en lugar de la resección en cuña (Recomendación I A).
- La segmentectomía anatómica se considera aceptable para lesiones GGO (opacidad en vidrio deslustrado) puras o adenocarcinomas *in situ* o con mínima invasión (III B).
- La disección de ganglios linfáticos debe cumplir con las especificaciones de IASLC para la puesta en escena (Recomendación III A).
- La realización de toracotomía abierta o acceso por cirugía torácica video-asistida (VATS) dependerá de la experiencia del cirujano (Recomendación III A).
- La VATS es el enfoque de elección en tumores en estadios tempranos (Recomendación III A).
- Para pacientes con cáncer de pulmón multifocal, la resección completa se realizará siempre que sea posible y amerita discutirse en equipo multidisciplinario (Recomendación III B).
- En pacientes con función pulmonar limitada debido a enfisema, puede observarse un efecto de reducción del volumen pulmonar por resección del cáncer de pulmón dentro del tejido pulmonar enfisematoso (Recomendación III B).

Referencias

1. Rosen JE, Keshava HB, Yao X, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. The natural history of operable nonsmall cell lung cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1850-55.
2. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):615-22.
3. Yu Y, Jian H, Shen L, Zhu L, Lu S. Lymph node involvement influenced by lung adenocarcinoma subtypes in tumour size 3 cm disease: a study of 2268 cases. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(11):1714-1719.
4. Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Staging Committee. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. *Lung Cancer* 2005;49:25-33.
5. Huang X, Wang J, Chen Q, Jiang J. Mediastinal lymph node dissection versus mediastinal lymph node sampling for early stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e109979.
6. Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Suresh S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol* 2013;107:403-408.

6.2. Radioterapia

El CPCNP continúa siendo una de las neoplasias malignas con mayor incidencia y mortalidad en nuestra población y el mundo entero, la Sociedad Americana de Cáncer estima que cerca del 14% de los nuevos cánceres diagnosticados son de pulmón^{1,2}. Esto ha traído consigo que la investigación se dirija hacia nuevos enfoques terapéuticos y nuevas técnicas de tratamiento. Los resultados son mejores en estadios iniciales cuando la cirugía radical es posible, sin embargo, cuando ésta no se puede realizar, existe evidencia de que el abordaje multidisciplinario brinda alternativas que también son efectivas para el control de la enfermedad^{3,4}.

El uso de radiaciones ionizantes con fines terapéuticos en CPCNP ha mostrado ser efectivo no sólo en estadios iniciales sino en enfermedad localmente avanzada y metastásica³.

La radioterapia (RT) ha sido históricamente una modalidad de tratamiento eficaz en el CPCNP y actualmente gracias a su constante evolución y desarrollo en la parte tecnológica permite, mediante la utilización de técnicas avanzadas de planificación que son guiadas por imágenes y controladas por software de computadoras, asegurar un mejor control de calidad que finalmente logra aumentar la dosis que se puede administrar al tumor primario disminuyendo los daños a tejidos sanos, mejorando la calidad de vida del paciente y el control local de la enfermedad⁴.

Indicaciones de radioterapia en CPCNP⁵⁻⁸

1. Pacientes con contraindicación general a la cirugía.
 - a. Metástasis (MT) a distancia. Exceptuando pacientes oligometastásicos que presenten MT únicas cerebrales y podrán ser sometidos a la exéresis del tumor primario pulmonar y recibir tratamiento locorregional en el sitio de infiltración secundaria⁸. Permanece en discusión la metástasis MT suprarrenal única como determinante de inoperabilidad. Los pacientes afectados, pueden ser sometidos a resección pulmonar y adrenal, en forma secuencial o eventualmente simultánea si las dos lesiones son homolaterales.
 - b. Cardiopatías de diversos tipos. Enfermedad cardiovascular que signifique un mayor riesgo que beneficio, según la evaluación cardiopulmonar preoperatoria.
 - c. Fallas parenquimatosas graves recientes y/o en curso, no compensadas o no compensables.
 - d. Síndromes neurológicos por diseminación: Claude Bernard Horner o Pourfour du Petit. Los cuadros neurológicos paraneoplásicos, en cambio, suelen remitir después de exéresis radical.
 - e. Voz bitonal debida a parálisis de cuerda vocal por compromiso del nervio laríngeo recurrente, demostrada por nasofibrolaringoscopia (NFL).
2. Como modalidad complementaria a la cirugía (pN2).
3. Resecciones incompletas (R1-2) y en los casos en los que existe evidencia de márgenes de resección estrechos (<5mm).
4. Preoperatoria: En general, no está indicada. Puede considerarse como parte del tratamiento trimodal (RT+QT+CX) en tumores con características limítrofes en cuanto a resecabilidad y dentro de equipos multidisciplinarios o ensayos clínicos.
5. Radical: En la enfermedad limitada al tórax, de forma concurrente con QT, o tras repuesta completa o parcial a la QT (secuencial).
 - a. Estadios I, II y IIIA (no N2) en pacientes con contraindicación médica o se rehúsen a la cirugía y que cumplen con criterios de RT radical: Ausencia de infección pulmonar no controlada, adecuada reserva funcional en relación a los volúmenes de irradiación y ausencia de factores de mal pronóstico como pérdida ponderal > del 10% o mal ECOG (ECOG 3-4).
 - b. Estadios IIIA y IIIB. Terapia secuencial o concurrente.

Técnicas de tratamiento radiante⁹⁻¹²

Se recomienda el uso de las nuevas técnicas de tratamiento radiante cuando éste tiene la intención de ser curativo, ya que la RT por técnica 2D convencional puede traer consigo a errores en el volumen blanco a irradiar y toxicidad no medible en los tejidos sanos. A pesar de que permite la entrega de dosis que garantiza el control local de la enfermedad, se asocia a mayores efectos secundarios.

Las técnicas utilizadas en la actualidad y que permiten una distribución de dosis altamente conformada son:

1. RT Externa por técnica tridimensional conformada (3D), guiada por imágenes de TC: Se planifica la administración de tratamiento en función a volúmenes diseñados a partir del contorno del tumor primario, áreas de enfermedad subclínica (por ejemplo: áreas de drenaje) y los órganos circundantes.
2. RT de intensidad modulada (IMRT): Permite que la dosis planificada sea confinada al volumen de tratamiento con mayor precisión que la forma 3D, mediante la modulación o el control de la intensidad del haz en diferentes ángulos. Esta modalidad hace posible entregar dosis más altas (escalar dosis) en el volumen tumoral, al tiempo que disminuye la exposición a la radiación en los tejidos sanos circundantes.
3. RT guiada por imagen (IGRT): Se fundamenta en el uso de imágenes durante la administración del tratamiento, para mejorar la precisión y exactitud en el mismo. Es utilizada para tratar tumores en regiones anatómicas que tienen movimiento (por ejemplo, el respiratorio), permitiendo tener imágenes del tumor antes y durante la administración de la radiación.
4. RT estereotáxica (SBRT): Se basa en la entrega de altas dosis de radiación con esquemas de hasta cinco aplicaciones. Es de utilidad en estadios iniciales de la enfermedad y en el manejo de lesiones únicas a distancia.
5. Braquiterapia (BQT): Es una técnica de irradiación bien establecida como tratamiento útil para la paliación de síntomas originados por la obstrucción de la luz de un bronquio principal o como tratamiento complementario a la radioterapia externa, utilizando una fuente radiante dirigida y puesta en contacto con el tumor por vía endoscópica utilizando un equipo para fibrobroncoscopia. Se utilizan fuentes de Iridio (^{192}Ir), un isótopo radiactivo de alta tasa de dosis¹².

Pautas generales para planificación de tratamiento radiante

En las técnicas modernas de RT la planificación del tratamiento ha evolucionado de realizarse sobre campos localizados, a ser elaborado en función de volúmenes que son delimitados a partir de cortes tomográficos y que toman en cuenta no solo el tumor primario y sitios afectados sino los órganos circundantes a riesgo que deben preservarse con el objeto de disminuir la toxicidad aguda y tardía que pueda asociarse a la terapia radiante. Existen entonces ciertas consideraciones conceptuales que se detallan a continuación:

Definición de los volúmenes de irradiación^{13,14}

- *GTV* (volumen tumoral macroscópico). Comprende las zonas tumorales visibles por imágenes (tumor primario y adenopatías mayores a 1cm).
- *CTV* (volumen tumoral clínico). Incluye el *GTV*, más un margen que debe incluir las áreas de posible enfermedad microscópica.
- *PTV* (volumen de planificación de tratamiento). Incluye el *CTV*, más un margen de seguridad, debido a la falta de certeza sobre el posicionamiento diario y la movilidad de los órganos. En el caso del carcinoma de pulmón se utiliza clásicamente un margen de un centímetro en todas las direcciones. Este volumen debe quedar incluido en el área que recibe el 95% de la dosis prescrita.

Dosis y fraccionamiento¹⁵⁻²⁰

Las dosis varían en los diversos protocolos en relación con el tipo de fraccionamiento utilizado. De forma convencional se puede emplear una dosis de 1,8-2,0 Gy/día, 5 días por semana, para los tumores resecaados, entregando una dosis total de 60 a 70 Gy a nivel del tumor y adenopatías mayores a 1 cm por TC. No se debe irradiar el mediastino en forma electiva.

Si se administra tratamiento preoperatorio¹⁹, la dosis recomendada es de 45-50 Gy en fracciones de 1,8 a 2 Gy /día. La dosis que debe administrarse en el postoperatorio debe basarse en el estado de los márgenes de resección, presencia de ganglios comprometidos y la tolerancia de dosis del pulmón sano o ambos, siendo prescrito con intención radical frecuentemente entre 60 y 70 Gy en fracciones de 2 Gy. No deben administrarse menos de 60Gy.

Radioterapia en estadios iniciales

Se aplica con intención radical en estadios potencialmente resecables que fueron excluidos del tratamiento quirúrgico debido a razones atribuibles al paciente. La RT definitiva se aplica con fines curativos, a una dosis total de 70 Gy (fraccionamiento 1,8-2 Gy/día). Puede esperarse con este esquema un excelente control local sobre el tumor primario y ganglios linfáticos electivos, con una baja toxicidad asociada cuando se administra con técnicas avanzadas de radioterapia¹⁵.

En pacientes sometidos a cirugía con estadios I – IIIA (No N2), la asociación de la radioterapia aumenta la SG en 33% a los 5 años^{20,21}.

Radioterapia estereotáxica extracraneal/radioterapia ablativa extracraneal

(SBRT/SART por *Stereotactic Body Radiation Therapy/Stereotactic Ablative Radiation Therapy*).

La SBRT es la indicación preferente sobre la RT externa conformada cuando nos encontramos con estadios IA-IB inoperables, ofreciendo un control local de la enfermedad a los 3 años del 90%^{11,22}. Se utiliza en tumores periféricos y centrales. La dosis biológica efectiva (BED por sus siglas en inglés) debe ser mayor a 100 Gy, con lo que se logra menor tasa de recidivas locales y mayor supervivencia. En la tabla 1.4 se indican las dosis y fraccionamientos, más utilizadas en los actuales protocolos de SBRT²³.

Tabla 1.4 • Dosis de SBRT recomendadas en estadios tempranos inoperables²³

Estadio	Localización	Dosis x Fracción	BED Gy ₁₀
T1	Periférico a >1cm de la parrilla costal	18 Gy x 3	151
T2	Periférico a >1cm de la parrilla costal	20 Gy x 3	180
T1 y T2	Central o periférico a <1cm de la parrilla costal	10 Gy x 5	100

Tomado del Consenso nacional intersociedades sobre carcinoma de pulmón no células pequeñas (CPNCP). Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. 2017.

Radioterapia en estadios localmente avanzados

Generalmente en estas etapas se utiliza la radioterapia administrada simultáneamente con la quimioterapia. La quimiorradioterapia postoperatoria ofrece mayor supervivencia en pacientes con enfermedad N2, al ser comparada con el uso de quimioterapia sola. El uso del tratamiento radiante concurrente o secuencial (posterior a la quimioterapia) está indicado formalmente en pacientes con estadio III²¹.

Cuando se han logrado resecciones parciales (R2), la quimiorradioterapia ofrece mejor resultado, mientras que la terapia secuencial es de elección si existe evidencia de enfermedad microscópica (R1) o en enfermedad N2 con evidencia de márgenes negativos (RO)^{18,20,24}. En pacientes con enfermedad estadio III con CPCNP (no escamoso) que se consideren no resecables, el tratamiento de elección es el concurrente con esquemas combinados a base de cisplatino²⁵.

La dosis recomendada es de 60 – 66Gy en fracciones de 2Gy/día.

Conclusiones

1. En pacientes inoperables T1 – T2 (N0), el control local es > 90 % con SRBT si la BED es > de 100 Gy. Estos valores son similares a los de la cirugía y la supervivencia también es comparable.
2. Los pacientes con enfermedad oligometastásica se benefician no sólo de tratamiento del tumor primario, sino del manejo oportuno de las lesiones secundarias.
3. La RT postoperatoria se asocia con mejor supervivencia en pacientes con enfermedad resecable, en estadio II, con dosis total de 60 a 70 Gy, utilizando técnicas avanzadas de RT.
4. En los estadios localmente avanzados de CPCNP, la RT debe estar siempre acompañada de QT, sea de forma concurrente o secuencial.

Referencias

1. Capote L. Resumen de las Estadísticas de cáncer en el año 2012. Registro central de cáncer del programa de oncología del Ministerio del Poder Popular de la Salud. República Bolivariana de Venezuela. 2015.
2. American Cancer Society. Facts & Figures 2018. American Cancer Society. Atlanta, Ga. USA. 2018.
3. Amorín Kajatt E. Cáncer de pulmón, una revisión sobre el conocimiento actual, métodos diagnósticos y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2013;30(1):85-92.
4. Bogart JA, Hodgson L, Seagren SL, Blackstock AW, Wang X, Lenox R et al. Phase I study of accelerated conformal radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in patients with pulmonary dysfunction: CALGB 39904. *J Clin Oncol* 2010;28:202-206.
5. 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. doi: 10.1378/chest.12-2365.
6. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN practice guidelines in oncology – version 5.2018. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
7. American Society for Radiation Oncology. Clinical Practice Statements. Definitive and adjuvant RT in locally advanced NSC-LC – ASTRO 2015. SBRT for early stage NSC-LC – ASTRO 2017. Disponible en: <https://www.astro.org/Patient-Care/Clinical-Practice-Statements/ASTRO-s-guideline-on-definitive-and-adjuvant-RT-in-NSCLC/>
8. Parikh RB, Cronin AM, Kozono DE, Oxnard GR, Mak RH, Jackman DM et al. Definitive primary therapy in patients presenting with oligometastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(4):880-87.
9. Chan C, Lang S, Rowbottom C, Guckenberger M, Faivre-Finn C. Intensity-Modulated radiotherapy for lung cancer: Current status and future developments. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1598–1608.
10. Verellen D, Ridder MD, Storme G. A (short) history of image-guided radiotherapy. *Radiother Oncol*, 2008;86:4-13.
11. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, Wennberg B, Gagliardi G, Lax I et al. Outcomes in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-3296.
12. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer – a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7(4):297–311.
13. Vorwerk H, Beckmann G, Bremer M, Degen M, Dietl B, Fietkau R et al. The delineation of target volumes for radiotherapy of lung cancer patients. *Radiother Oncol*, 2009;91:455-460.
14. Weiss E, Hess CF. The impact of gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV). Definition on the total accuracy in radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2003;179:21-30.
15. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5557-5561.
16. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W et al. High-dose radiotherapy in trimodal treatment of Pancoast tumors result in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac. Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-57.
17. Rosenman JG, Halle JS, Socinski MA, Deschesne K, Moore DT, Johnson H et al. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non-small-cell lung cancer: technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:348–356.
18. Patel SH, Ma Y, Wernicke AG, Nori D, Chao KS, Parashar B. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. *Lung Cancer*. 2014;84(2):156-60.
19. Allena A, Shochat T, Flex D, Kramer M, Zer A, Peled N et al. High-Dose Radiotherapy as Neoadjuvant Treatment in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2018;95(1):13-19.
20. Arriagada R, Auperin A, Burdett S, Higgins JP, Johnson DH, Le Chevalier T et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet*. 2010;375(9722):1267-77.
21. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurlteloup P, Mahe MA; Adjuvant Navelbine International Trialist Association. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):695-701.
22. Schneider B, Daly M, Kennedy E, Antonoff M, Broderick S, Feldman J et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:710-719.
23. Programa Nacional de Consensos Intersociedades. Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Intersociedades sobre Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP). 2017.
24. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, DeWees T, Waqar SN, Morgensztern D et al. Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol*. 2015;33(8):870-76.
25. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):953-62.

6.3. Terapia sistémica

6.3.1. Tratamiento adyuvante

La terapia sistémica se refiere al uso de quimioterapia, inmunoterapia o agentes dirigidos a blancos moleculares, desarrollándose inicialmente en pacientes con enfermedad avanzada; sin embargo, el conocimiento de la alta posibilidad de desarrollar enfermedad metastática en el cáncer de pulmón, justificó la razón de estudiarlo en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad adecuadamente tratados con terapias locales. En las últimas décadas se han evaluado agentes citotóxicos eficaces que se utilizan de manera rutinaria en estos pacientes.

Quimioterapia adyuvante

En general, la cirugía ofrece la mejor alternativa terapéutica curativa para los pacientes con estadios I y II en buenas condiciones generales y que puedan tolerar este procedimiento¹; sin embargo, a pesar de una resección completa, la supervivencia de los pacientes con CPCNP es todavía pobre, con una expectativa del 30 al 50% a cinco años²; para los pacientes con estadio IA y 1B respectivamente, la supervivencia es del 45 al 65% dependiendo de la localización del tumor³ y 66% de los pacientes con estadio II presentarán recurrencias de su enfermedad². Estratificando de acuerdo al tamaño del tumor e invasión ganglionar, la supervivencia a 5 años desciende del 67% para los pacientes T1N0 al 23% en los T1-3N2^{4,5}.

El uso de quimioterapia adyuvante se estudió desde la década de los sesenta con resultados inconsistentes. El meta análisis publicado en 1995 por el NSCLCCG demostró una reducción en el riesgo de muerte del 13% al evaluar los estudios que comparaban cirugía vs cirugía más quimioterapia, equivalente a un beneficio del 5% a 5 años; los ensayos que compararon radioterapia radical vs radioterapia más quimioterapia también mostraron una reducción en el riesgo de muerte del 13%, equivalente a un beneficio del 4% a dos años⁶. El meta-análisis de 4.584 pacientes del grupo colaborativo LACE demostró que la adyuvancia con quimioterapia basada en cisplatino produjo un beneficio absoluto del 5%, sin diferencias entre los regímenes utilizados (etopósido, vinorelbina, vindesina y otros)⁷.

Estudios aleatorios basados en cisplatino y utilizando combinaciones con dos drogas, han sido comparados con observación luego de cirugía⁸⁻¹⁰. El estudio IALT8 (*International Adjuvant Lung Cancer Trial*) mostró un beneficio significativo en pacientes con estadios I a III completamente reseccionados, utilizando quimioterapia basada en cisplatino y comparado a quienes no la recibieron, con una supervivencia global (SG) de 45% vs 40% a 5 años y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 39% vs 34%⁸; la evaluación a 7,5 años, mostró una disminución en los resultados SG y SLE cuando se compararon los resultados antes y después de 5 años de seguimiento, aunque conservando el beneficio de la quimioterapia adyuvante¹¹. Los resultados del estudio ANITA, mostraron una mediana de supervivencia de 66 contra 44 meses, cuando los pacientes con estadio IB, II o IIIA recibieron quimioterapia con vinorelbina-cisplatino, comparado a quienes solo fueron aleatorizados al brazo de observación⁹. El estudio JBR¹⁰, también evaluó la eficacia de vinorelbina-cisplatino en pacientes con estadios IB y II, con un beneficio significativo en la SG y en la supervivencia libre de recaída (SLR) de estos pacientes. La actualización del seguimiento a 9 años, sólo mantuvo el beneficio en los pacientes con estadios II¹².

El uso de paclitaxel-carboplatino comparado a observación fue evaluado en pacientes con estadios IB en el estudio CALGB 9633 (*Cancer and Leukemia Group B*), resultando que no hubo diferencias

en la supervivencia; sin embargo, el análisis exploratorio de subgrupos, demostró el beneficio en pacientes con un tamaño tumoral de 4 cm o más¹³; aunque otras revisiones de estudios muestran el beneficio de la quimioterapia adyuvante en tumores T2N0 menores de 4 cm¹⁴. Un meta análisis reciente que incluyó 2.007 pacientes de 6 estudios aleatorios controlados, en pacientes con estadios IB, mostró un beneficio significativo en la SG a 5 años y en la SLE, independientemente de características del paciente como la edad, género, histología, tabaquismo y tipo de resección¹⁵. Los consensos de la ESMO¹⁶ y ASCO¹⁷ indican que no se debe administrar quimioterapia adyuvante de rutina para el estadio IB, considerando su posibilidad de indicación, en tumores >4cm.

La utilización de nuevos agentes en enfermedad avanzada con una relativa mejor tolerancia y eficacia como docetaxel, gemcitabina y pemetrexed, ha determinado, sin la realización de estudios aleatorios, su uso en adyuvancia bajo la premisa de una eficacia equivalente¹⁸⁻²⁰. Sólo hay estudios muy recientes que confirman esta aseveración²¹. El uso de terapia biológica como bevacizumab, no ha mostrado eficacia alguna²². El resumen de las recomendaciones para el uso de quimioterapia adyuvante, se encuentra en la tabla 1.5.

Tabla 1.5 • Quimioterapia adyuvante

Recomendación	Nivel de Evidencia Grado de Recomendación
Debe ser ofrecida a pacientes con estadios II y III, resecaados	I A
A discutir en estadio IB con tumores > 4 cm	II B
A evaluar por equipo multidisciplinario: comorbilidad, tiempo desde la cirugía y recuperación posoperatoria	V A
Se prefiere el uso de dupletas con platino (la combinación más estudiada es VNB-CDDP)	II A

Quimioterapia primaria

La quimioterapia primaria o neoadyuvante no ha sido evaluada tan extensamente como la adyuvante^{23,24}, a pesar del concepto de facilitar la cirugía, de evaluación in vivo de la quimiosensibilidad y el manejo de micrometástasis. La revisión sistemática de la literatura de Lim y colaboradores²⁴ recopiló 22 estudios de quimioterapia adyuvante y 10 estudios de quimioterapia primaria, sin mostrar una diferencia en la SG o la SLE de ambos abordajes²³. Más recientemente, el meta análisis del grupo cooperativo del CPCNP tampoco mostró un claro beneficio en la SG, aunque se observó una mejoría en el tiempo hasta la recurrencia a distancia y SLE de pacientes con enfermedad resecaable, principalmente estadios IB-III. El estudio de Gilligan²⁵, aunque no mostró diferencias en la SG, demostró una disminución en el estadio patológico en el 31% de los 519 pacientes aleatorizados a recibir quimioterapia primaria seguida de cirugía. Es importante mostrar que el 61% de los pacientes se encontraban en estadio I²⁵.

Otros factores histopatológicos a considerar para recomendar quimioterapia adyuvante

Se han estudiado muchos factores para tratar de determinar si existen características pronósticas útiles en la decisión de quimioterapia adyuvante, pero ninguna ha sido validada en estudios prospectivos. Algunas peculiaridades histológicas han sido relacionadas con un peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencias, tales como la invasión vascular, linfática, perineural, necrosis tumoral, índice mitótico y ciertos subtipos histológicos de adenocarcinoma (micropapilar, sólido)²⁶⁻³¹. En la reunión venezolana de consenso del año 2014 y en la NCCN se establece la posibilidad de quimioterapia

adyuvante en aquellos casos considerados de alto riesgo, tales como: tumores poco diferenciados, invasión vascular, resección en cuña, tumores > 4cm, invasión de pleura visceral y estatus ganglionar desconocido, sin embargo, estos factores aislados no constituyen una indicación absoluta de tratamiento adyuvante, pero deberían ser considerados en la toma de decisión^{32,33}.

Marcadores moleculares predictivos

Los biomarcadores no han sido evaluados en estudios prospectivos. La mutación KRAS no es predictiva del beneficio del tratamiento sistémico adyuvante^{34,35}. En el caso de tumores con mutación EGFR, se publicó un meta análisis de 1.960 pacientes, con un beneficio marginal en la SLE y en la reducción del riesgo de metástasis a favor de los inhibidores de tirosina cinasa utilizados (erlotinib, gefitinib)³⁶. Más recientemente se publicaron los resultados de un estudio fase III en 222 pacientes con mutación EGFR, estadios II y IIIA, aleatorizados para recibir gefitinib o vinorelbina-cisplatino adyuvante, mostrando un beneficio significativo en la SLE, menor toxicidad y mejoría en la calidad de vida con el uso de gefitinib³⁷. Están en curso los ensayos del Instituto Nacional del Cáncer (the ALCHEMIST TRIALS) para investigar la eficacia de erlotinib en caso de mutación EGFR (trial / A081105) y crizotinib para pacientes ALK positivo (trial / E4512)³⁸.

Se ha evaluado el impacto del genes relacionados con la reparación del DNA, en el pronóstico y la quimiosensibilidad como el ERCC1 (por the *excision repair cross-complementation group 1*)^{39,40} y RRM1 (por *ribonucleotide reductase M1*)⁴⁰. A pesar de los resultados alentadores iniciales, los pobres hallazgos de otros estudios en enfermedad avanzada, determinaron el abandono de esta línea de investigación⁴¹⁻⁴³.

Inmunoterapia adyuvante

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de varios tipos de cáncer mostrando respuestas clínicas promisorias, control de la enfermedad y menores efectos adversos en pacientes con melanoma, CPCNP y otros tipos de tumores en estadios avanzados⁴⁴. En vista de estos resultados y bajo el contexto teórico de un mejor beneficio en el manejo de enfermedad residual mínima se están llevando a cabo varias estrategias terapéuticas adyuvantes, utilizando inhibidores de puntos de control inmunológico o terapias con vacunas^{44,45}.

La intervención terapéutica adyuvante de la vía PD-1 luego de cirugía y asociado a quimioterapia adyuvante estándar, se está evaluando en varios ensayos aleatorios: Los estudios KEYNOTE 091/PEARLS⁴⁶ (NCT02504372), BR 31⁴⁷ (NCT02273375), IMpower10⁴⁸ (NCT02486718) y ANVIL⁴⁹ (NCT02595944) comparan la eficacia de inhibidores anti PD-L1 en pacientes con estadios IB-III:

- a. 091/PEARLS⁴⁶ (NCT02504372) fase III triple ciego controlado con placebo compara pembrolizumab con placebo luego de resección completa y quimioterapia adyuvante estándar en pacientes con estadios IB (>4cm), II y III. Los objetivos primarios son la SLE tanto en los pacientes PD-L1 fuertemente positivo como en la población general. En la conferencia europea de cáncer de pulmón (ELCC 2017) se presentaron los resultados del estatus PD-L1 en los 102 pacientes aleatorizados hasta el momento.
- b. BR3⁴⁷ (NCT02273375) fase III, doble ciego controlado con placebo, evalúa pacientes con expresión PD-L1 positiva para comparar durvalumab con quimioterapia adyuvante y espera completarse para el año 2.025.
- c. IMpower10⁴⁸ (NCT02486718) está reclutando pacientes para evaluar la eficacia de 16 ciclos de atezolizumab adyuvante luego de cirugía y quimioterapia.

- d. ANVIL⁴⁹ (NCT02595944) espera demostrar la eficacia en la SG y SLE en pacientes que reciben nivolumab adyuvante comparado a observación luego de tratamiento adyuvante estándar.
- e. CheckMate 816⁵⁰ evaluará la eficacia de la inmunoterapia primaria usando nivolumab más ipilimumab, comparado a nivolumab más quimioterapia versus quimioterapia en pacientes con estadios tempranos de CPCNP operables.

Los resultados de estos y otros estudios nos responderán en algunos años el beneficio de la inmunoterapia adyuvante.

Hasta este momento, no hay instrumentos adicionales al estadio patológico que puedan predecir el riesgo de recurrencia. Esperemos que en un futuro cercano, el tratamiento sistémico adyuvante o neo adyuvante (primario), pueda ser individualizado con el uso de marcadores moleculares o genómicos. La indicación de radioterapia adyuvante será considerada en el capítulo de radioterapia.

Conclusiones

- No se recomienda quimioterapia adyuvante en estadio IA.
- Pacientes con estadios IB (>4 cm), II y III completamente reseçados, deben beneficiarse de 3-4 ciclos de quimioterapia adyuvante con dupletas que incluyan platino.
- Pudiera recomendarse quimioterapia en pacientes con estadio IB de alto riesgo: tumores poco diferenciados, invasión vascular, resección en cuña, invasión de pleura visceral y estatus ganglionar desconocido.
- La quimioterapia primaria pudiera ser una opción en ciertos pacientes con enfermedad reseccable.
- Hasta el momento, no hay indicación de terapia dirigida ni de inmunoterapia en el contexto adyuvante.

Referencias

1. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 suppl):e278S-313S. .
2. Custodio AB, González-Larriba JL, Bobokova J, Calles A, Álvarez R, Cuadrado E et al. Prognostic and predictive markers of benefit from adjuvant chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer. *J Thor Oncol*. 2009;4(7):891-910.
3. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I non small cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer* 2007;110:1532-1541.
4. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, Kris MG, Smith CA, Desch CE et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa resectable non small cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*. 2007;25:5506-5518.
5. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35:2960-2974.
6. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
7. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-3559.
8. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J et al Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
9. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
10. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
11. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunewald D et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:35-42.
12. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2010;28:29-34.

13. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26:5043-51.
14. Morgensztern D, Du L, Waqar SN, Patel A, Samson P, Devarakonda S et al. Adjuvant Chemotherapy for Patients with T2N0M0 NSCLC. *J Thoracic Oncol* 2016;11(10):1729-35.
15. Zhang T, Guo Q, Zhang Y, Liu Z, Zhou S, Xu S. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy versus surgery alone in T2aN0 stage IB non-small cell lung cancer. *J Can Res Ther.* 2018;14:139-44.
16. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1-iv21.
17. Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2960-74. doi: 10.1200/JCO.2017.72.4401.
18. Usami N, Yokoi K, Hasegawa Y, Taniguchi H, Shindo J, Yamamoto M et al. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. *Int J Clin Oncol* 2010;15:583-87. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714770>.
19. Sun HB, Wang SY, Ou W, Zhang BB, Yang H, Fang Q. The feasibility of adjuvant carboplatin and docetaxel in patients with curatively resected locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010 Jun;68(3):403-408.
20. Zhang L, Ou W, Liu Q, Li N, Liu L, Wang S. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2014;5:50-56.
21. Yamamoto N, Kenmotsu H, Yamanaka T, Nakamura S, Tsuboi M. Randomized Phase III Study of cisplatin with pemetrexed and cisplatin with vinorelbine for completely resected nonsquamous non-small-cell lung cancer: The JIPANG Study Protocol. *Clin Lung Cancer.* 2018;19(1):e1-e3.
22. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1610-1623.
23. Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009;4:1380-88.
24. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet.* 2014;383(9928):1561-71.
25. Gilligan D, Nicolson M, Smith I, Groen H, Dalesio O, Goldstraw P et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007;369:1929-37.
26. Kiliçgün A, Turna A, Sayar A, Solak O, Ürer N, Gürses A et al. Very important histopathological factors in patients with resected non-small cell lung cancer: Necrosis and perineural invasion. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:93-97.
27. Al-Alao BS, Gately K, Nicholson S, McGovern E, Young VK, O'Byrne KJ et al. Prognostic impact of vascular and lymphovascular invasion in early lung cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22:55-64.
28. Nentwich MF, Bohn BA, Uzunoglu FG, Reeh M, Quaaas A, Grob TJ et al. Lymphatic invasion predicts survival in patients with early node-negative non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:781-87.
29. Hung JJ, Yeh YC, Jeng WJ, Wu KJ, Huang BS, Wu YC et al. Predictive value of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma in tumor recurrence and patient survival. *J Clin Oncol.* 2014;32:2357-64.
30. Ujii H, Kadota K, Chaft JE, Buitrago D, Sima CS, Lee MC et al. Solid predominant histologic subtype in resected stage I lung adenocarcinoma is an independent predictor of early, extrathoracic, multisite recurrence and of poor postrecurrence survival. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2877-84.
31. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P et al. The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival. *J Clin Oncol.* 2012;30:1438-46.
32. NCCN Guidelines Version 3.2018. Non-Small Cell Lung Cancer. NSCL-3. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acceso marzo 2018.
33. Curcio E, Núñez P, Pastrán Z, García E, Morillo F, Stamile A, y col. Consenso Venezolano sobre Cáncer de Pulmón no Células Pequeñas 2013. *Rev Venez Oncol.* 2014;26(2):132-54
34. Cuffe S, Bourredjem A, Graziano S, Pignon JP, Domerg C, Ezzalfani M, et al: A pooled exploratory analysis of the effect of tumor size and KRAS mutations on survival benefit from adjuvant platinum-based chemotherapy in node-negative non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7:963-72.
35. Shepherd FA, Domerg C, Hainaut P, Jänne PA, Pignon JP, Graziano S, et al: Pooled analysis of the prognostic and predictive effects of KRAS mutation status and KRAS mutation subtype in early-stage resected non-small-cell lung cancer in four trials of adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2173-81.
36. Huang O, Li J, Sun Y, Wang R, Cheng X, Chen H. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis. *Chest.* 2016;149:1384-92.
37. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):139-148.
38. National Cancer Institute, Lung Cancer. <https://www.cancer.gov/types/lung/research/alechmist-launch-qa>. Acceso: marzo 2018.
39. Olausson KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:983-91.
40. Bepler G, Zinner RG, Moon J, Calhoun R, Kernstine K, Williams CC et al: A phase 2 cooperative group adjuvant trial using a biomarker-based decision algorithm in patients with stage I non-small cell lung cancer (SWOG-0720, NCT00792701). *Cancer.* 2014;120(15):2343-51.
41. Friboulet L, Olausson KA, Pignon JP, Shepherd FA, Tsao MS, Graziano S et al. ERCC1 isoform expression and DNA repair in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1101-10.
42. Bepler G, Williams C, Schell MJ, Chen W, Zheng Z, Simon G et al. Randomized international phase III trial of ERCC1 and RRM1 expression-based chemotherapy versus gemcitabine/carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2404-12.
43. Wislez M, Barlesi F, Besse B, Mazières J, Merle P, Cadrel J et al. Customized adjuvant phase II trial in patients with non-small-cell lung cancer: IFCT-0801 TASTE. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1256-61.

44. Ma W, Gilligan BM, Yuan J, Li T. Current status and perspectives in translational biomarker research for PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade therapy. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):47.
45. Jeremic B, Cihoric N, Dubinsky J, Filipovic N. Adjuvant immunotherapy in resected early non-small cell lung cancer—battle lost, hopefully not the war! *J Thorac Dis*. 2016;8(8):1886-90.
46. Paz-Ares L, Hasan B, Dafni U, Menis J, De Maio E, Oselin K et al. 71TIP A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (EORTC/ETOP1416-PEARLS). *Ann Oncol* 2017;28(2):ii20-ii23.
47. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273375>. Acceso: marzo 2018
48. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02486718>. Acceso: marzo 2018
49. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02595944>. Acceso: marzo 2018
50. U.S. National Library of Medicine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998528>. Acceso: marzo 2018

6.3.2. Estadio III

De acuerdo a la octava edición de la clasificación del estadio III de cáncer de pulmón, el CPCNP estadio III, está subdividido en IIIA, IIIB y IIIC, representando un grupo heterogéneo de tumores con afectación locorregional por extensión del tumor primario y/o por afectación ganglionar homolateral o contralateral¹. De allí que el abordaje multidisciplinario con el cirujano de tórax, el radioterapeuta oncólogo y el oncólogo clínico es fundamental para establecer la pauta terapéutica adecuada. Existen muchos factores que influyen en la planificación del tratamiento, tales como la extensión del tumor primario, la afectación ganglionar, la posibilidad de realizar una resección quirúrgica completa (R0), así como también el estado general del paciente y sus preferencias^{1,2,3}.

Si el paciente es candidato a un tratamiento con intención curativa y se demuestra la existencia de afectación ganglionar mediastinal previo a la cirugía, se deben programar terapéuticas combinadas ya que el riesgo temprano de recaída local y a distancia es muy alto, si la cirugía es el tratamiento primario único; por esta razón se divide al CPCNP-localmente avanzado en potencialmente resecable y no resecable. El tercer aspecto a evaluar es el papel de las terapias diana en este subgrupo de tumores.

6.3.2.a. Enfermedad resecable

De acuerdo a las guías de ESMO⁴, se considera enfermedad resecable a las siguientes situaciones:

- N2 en un solo nivel ganglionar, donde se confirma por histopatología, la ausencia de malignidad en los otros niveles ganglionares.
- Tumores T4N0 donde se descartó la enfermedad ganglionar por métodos invasivos y hay la posibilidad de resecciones R0.
- Cuando hay respuesta ganglionar luego de terapia de inducción y puede evitarse una neumonectomía.

Son consideradas contraindicaciones a la resección quirúrgica: Baja escala de actividad, pobre función pulmonar, enfermedad cardíaca activa, progresión de enfermedad neoplásica durante la terapia primaria, T4, extensión ganglionar extracapsular y N2 en varias estaciones.

1.a. Quimioterapia primaria: Su papel en pacientes con CPCNP no está bien establecido. El meta análisis Cochrane mostró que la quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía, es mejor que la cirugía sola en pacientes con estadio III⁵. El estudio Intergrupo 0139 mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes con estadio III (N2) quienes recibieron quimioterapia primaria seguida de radioterapia asociada o no de cirugía, preferiblemente lobectomía y en el análisis exploratorio, hubo una mejoría en la SG de los pacientes a quienes se le practicó lobectomía, comparado a quienes se le realizó una neumonectomía⁶. El estudio SWOG S9900 evaluó la eficacia de

paclitaxel-carboplatino seguido de cirugía comparado a cirugía en 359 pacientes con estadio I a IIIA (excluye N2) y mostró una tendencia a mejor SLP y SG con la quimioterapia preoperatoria, pero fue cerrado prematuramente luego de los resultados de estudios que mostraron el beneficio de la quimioterapia adyuvante⁷. El régimen óptimo de quimioterapia primaria no ha sido evaluado en estudios aleatorios, pero se mantiene la recomendación de quimioterapia basada en platino seguido de cirugía, sin embargo, la modalidad de tratamiento sugerida para pacientes con enfermedad potencialmente resecable por lobectomía es la quimiorradioterapia (QT-RT) de inducción seguido de cirugía²⁻⁴.

1.b. Quimiorradioterapia primaria: Se considera la QT-RT, como la opción terapéutica única para los pacientes con enfermedad N2 clínicamente evidente; sin embargo, la cirugía pudiera ser una opción en algunos pacientes luego de esta terapia combinada de inducción. No hay estudios aleatorios que hayan demostrado beneficio en la supervivencia con este abordaje por lo que hay acuerdo para considerar la QT-RT definitiva para todos los pacientes con estadio III (N2). Otros grupos consideran el indicar terapia de inducción seguido de lobectomía a seleccionados grupos de pacientes⁴.

El meta análisis de 7 estudios en 156 pacientes con estadios III (N2), no mostró ventajas al agregar radioterapia a la quimioterapia primaria⁸. En el estudio de Pless y colaboradores realizado en 232 pacientes, el tratamiento pre operatorio de quimioterapia con docetaxel-cisplatino seguido de radioterapia 4400 cGy en 22 fracciones durante 3 semanas no mejoró la supervivencia, comparado a la quimioterapia pre operatoria⁹. Una revisión sistemática de la literatura en 1049 pacientes de 7 estudios mostró que la cirugía posterior a quimioterapia asociada o no a radioterapia primaria, no parece ser clínicamente superior a la radioterapia radical precedida de quimioterapia asociada o no a radioterapia. La QT-RT primaria no mejoró la supervivencia, comparado a la quimioterapia primaria¹⁰.

6.3.2.b. Enfermedad no resecable

Se considera enfermedad no resecable a aquellos tumores con compromiso ganglionar voluminoso, N3, tumores T4, o aquellos pacientes a quienes luego de terapia primaria, no es posible la cirugía con resección R0. El tratamiento recomendado es la concurrencia QT-RT definitiva^{2,3,11-13}. Para pacientes ancianos, con pobre estado funcional, pérdida de peso o comorbilidad, se discutirá con el paciente sus preferencias y expectativas^{2-4,14}. Se mantiene la recomendación de quimioterapia basada en dupletas de platino. Las dosis, esquema y fraccionamiento de radioterapia serán considerados separadamente.

La revisión publicada en 2004 por el grupo Cochrane y actualizada en el año 2010, de 19 estudios aleatorizados con 2.728 pacientes, demostró el beneficio de la concurrencia QT-RT comparada a la radioterapia exclusiva o la QT-RT secuencial¹⁵. En esta actualización se considera que la selección del paciente es un aspecto importante a considerar, por la toxicidad agregada. En efecto, una de las dificultades que tiene este abordaje terapéutico, es la aparición de esofagitis y de neumonitis, que dependen de la extensión del tejido pulmonar irradiado y la dosis administrada. La neumonitis puede aparecer durante el tratamiento o en el curso de los 6 a 9 meses posradioterapia, de allí que se hayan evaluado diferentes dosis y fraccionamientos para determinar el mejor esquema que proporcione mayor eficacia con un menor perfil de toxicidad¹⁵⁻¹⁹.

El estudio 9410 del RTOG (Grupo de Radioterapia Oncológica) en 610 pacientes, mostró que aquellos quienes recibieron dos ciclos de quimioterapia utilizando una dupleta con cisplatino concurrente a radioterapia, tuvieron una mejor mediana de supervivencia, a expensas de una mayor toxicidad, que el grupo de pacientes que recibieron este tratamiento de manera secuencial, pero la frecuencia de toxicidad tardía fue similar en ambos grupos¹⁶.

Se mantiene la recomendación de quimioterapia basada en dupletas de platino. La mayoría de los estudios utilizan la combinación cisplatino–etopósido o la combinación cisplatino-vinorelbina. La combinación de paclitaxel-carboplatino ha sido poco evaluada en estudios fase III¹⁷.

En la búsqueda de otras drogas asociadas al platino, una revisión sistemática de la literatura realizada por Choy y colaboradores en 2015, mostró que puede asociarse pemetrexed con un adecuado perfil de toxicidad¹⁸. Más recientemente, los resultados del estudio PROCLAIM mostraron que la concurrencia de radioterapia con pemetrexed-cisplatino no fue superior al esquema de etopósido cisplatino, sin embargo hubo menor frecuencia de eventos adversos¹⁹.

Los regímenes de quimioterapia basados en cisplatino han mostrado mejores resultados que aquellos esquemas que utilizan carboplatino, determinando que el cisplatino sea la droga de primera elección²⁰⁻²²; sin embargo, algunos estudios revelan resultados similares con el uso de estos agentes^{23,24}.

6.3.2.c. *Terapias diana*

A pesar del beneficio reconocido de las terapias diana en el manejo de pacientes con estadios IV, su uso en pacientes con estadio III no está bien reconocido. El estudio RADIANT no mostró beneficio alguno al utilizar erlotinib adyuvante en los pacientes con estadio III y mutación EGFR²⁵.

Más recientemente se publicaron los resultados del estudio PACIFIC²⁶ que aleatorizó 712 pacientes con estadio III, luego de concurrencia QT-RT, para recibir inmunoterapia de consolidación con el anti PD-L1, durvalumab o placebo. Independientemente del estatus PD-L1, el estudio logró su objetivo primario, al tener una mediana de SLP de 16,8 meses en los pacientes con durvalumab, comparado con 5,6 meses en el grupo placebo. De igual manera, los objetivos secundarios como la SLP a 12, 18 meses, el porcentaje de respuestas, la supervivencia global, calidad de vida y perfil de eficacia, favorecieron al grupo con durvalumab con un perfil de toxicidad adecuado²⁶. Estos resultados han determinado que el NCCN en el 2018, lo incluya como terapia de consolidación en pacientes con estadio III no resecable, siguiendo los parámetros de inclusión del estudio, tales como escala de actividad 0-1, sin progresión de enfermedad luego de dos o más ciclos de QT-RT definitiva¹³. La FDA aprobó su indicación²⁷, pero ESMO no considera esta indicación en sus guías que no han sido actualizadas desde 2017⁴.

Conclusiones

- La modalidad de tratamiento recomendada para pacientes con enfermedad potencialmente resecable por lobectomía es la quimiorradioterapia (QT-RT) de inducción seguido de cirugía.
- El régimen óptimo de quimioterapia primaria no ha sido evaluado en estudios aleatorizados, pero se mantiene la opción de quimioterapia basada en platino seguido de cirugía.
- Se recomiendan 3 a 4 ciclos de quimioterapia con dupletas de platino con una dosis total acumulativa de cisplatino mínima de 300 mg/m².
- La mayoría de los estudios de quimioterapia secuencial o concurrente con radioterapia, utilizan dupletas de cisplatino con etopósido o vinorelbina. En caso de histología no escamosa, una opción es la combinación con pemetrexed. La asociación paclitaxel-carboplatino ha sido poco evaluada en estudios fase III.
- La concurrencia QT-RT es el tratamiento de escogencia en pacientes con estadio IIIA y IIIB no resecable.
- En pacientes frágiles o con comorbilidades o si no hay posibilidad de realizar la concurrencia QT-RT, el tratamiento secuencial de quimioterapia seguido de radioterapia es una alternativa válida y eficaz.

- El cisplatino es la droga a utilizar en combinación con la radioterapia. No hay conclusiones acerca del papel del carboplatino como radiosensibilizante, pero se utilizaría en caso de contraindicación a cisplatino.
- Fuera del contexto de estudios clínicos, no hay indicación de utilizar terapias diana en estadios III.
- Se recomienda el uso de durvalumab como consolidación luego de RT-QT en estadio III no reseccable, siguiendo los parámetros del estudio PACIFIC²⁶.

Referencias

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(1):39-51.
2. García-Campelo R, Bernabé R, Cobo M, Corral J, Coves J, Dómine M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17:1020-1029.
3. Curcio E, Núñez P, Pastrán Z, García E, Morillo F, Stamile A, y col. Consenso Venezolano sobre Cáncer de Pulmón no Células Pequeñas 2013. *Rev Venez Oncol*. 2014;26(2):132-154.
4. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 2017;28(4):iv1-iv21.
5. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18;(3):CD006157.
6. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT 3rd, Shepherd FA, Smith C et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374:379-86.
7. Pisters K, Vallieres E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, et al. Surgery With or Without Preoperative Paclitaxel and Carboplatin in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an Intergroup, Randomized, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1843-1849.
8. Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, Worni M, Pietrobon R et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93(6):1807-12.
9. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA, Weder W, Thierstein S, et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet* 2015;386(9998):1049-1056.
10. Xu YP, Li B, Xu XL, Mao WM. Is There a Survival Benefit in Patients With Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(23):e879. doi: 10.1097/MD.0000000000000879.
11. 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):141-48. doi: 10.1016/j.prro.2015.02.012.
12. Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2100-2105. doi: 10.1200/JCO.2014.59.2360.
13. NCCN Guidelines Version 3.2018. Non-Small Cell Lung Cancer. NSCL-3. Disponible eb: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acceso abril 2018.
14. Brunelli A, Charlot A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier J-P, Varela G et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009;34:17-41.
15. Rourke N, Roqué I, Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD002140. doi: 10.1002/14651858.CD002140.pub3.
16. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-60.
17. Belani CP, Choy H, Bonomi P, Scott C, Travis P, Haluschak J, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5883-91.
18. Choy H, Gerber DE, Bradley JD, Iyengar P, Monberg M, Treat J et al. Concurrent pemetrexed and radiation therapy in the treatment of patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: a systematic review of completed and ongoing studies. *Lung Cancer*. 2015;87:232-40.
19. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced non squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:953-62.
20. Wang L, Wu S, Ou G, Bi N, Li W, Ren H, Cao J, Liang J, Li J, Zhou Z, Lv J, Zhang X. Randomized phase II study of concurrent cisplatin/ etoposide or paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;77:89-96
21. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing Cisplatin to Carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3852-59.
22. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans 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;99:847-57.
23. Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, Sparapani R, Arce Lara C, Gore EM et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol* 2015;33:567-74.
24. Liew MS, Sia J, Starmans MH, Tafreshi A, Harris S, Feigen M et al. Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III nonsmall cell lung cancer. *Cancer Med* 2013;2:916-24.

-
25. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-III A non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:4007–4014.
 26. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-29.
 27. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm597248.htm>. Accessed July 2018

Enfermedad metastásica

Contenido

Introducción	41
1. Biomarcadores	43
2. Utilidad de la rebiopsia.....	46
3. Tratamiento sistémico	
3.1. Enfermedad no mutada (“Wild type”), (EGFR y ALK negativo).....	47
3.2. Pacientes con estado funcional 2 y pacientes ancianos.....	52
3.3. Enfermedad con mutación: EGFR y ALK	53
3.4. Mantenimiento.....	56
3.5. Seguimiento y evaluación de la respuesta	58
3.6. Terapia sistémica de segunda línea.....	58
4. Radioterapia paliativa.....	62
5. Enfermedad oligometastásica y derrame pleural maligno.....	65

Introducción

La evaluación diagnóstica clínica, paraclínica e histopatológica es fundamental para todos los pacientes con enfermedad metastásica de primera aparición y la rebiopsia en el momento de la aparición de metástasis tiene un papel fundamental para conocer el subtipo histológico, seleccionar la mejor alternativa de terapia sistémica, así como también la evaluación de biomarcadores, ya que el tratamiento contra blancos específicos ha demostrado disminuir el volumen tumoral, reducir la sintomatología y mejorar de manera dramática la calidad de vida en pacientes con alteraciones genéticas específicas.

El CPCNP metastásico es una enfermedad incurable y todas las alternativas terapéuticas tienen una intención paliativa para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia, de allí la importancia del adecuado manejo de la enfermedad oligometastásica y del derrame pleural. La RT externa tiene una importancia capital tanto para el manejo paliativo de soporte como de emergencia en las diferentes situaciones clínicas que complican frecuentemente la evolución de esta neoplasia.

La quimioterapia con dupletas de platino, ha sido la primera línea estándar de tratamiento, con resultados desalentadores con una SG del 5% a los 5 años. De allí que se hayan desarrollado nuevas drogas y estrategias para mejorar la supervivencia y la terapia de mantenimiento ha surgido como un procedimiento de control de la enfermedad en aquellos que han respondido a la primera línea. Lamentablemente, los pacientes van a recaer y requerirán de otras líneas terapéuticas.

El mejor conocimiento de la biología de este tumor, ha permitido identificar que cerca del 30% de los pacientes tienen blancos genómicos identificables predictivos de respuesta terapéutica en casos de mutación EGFR y alteración ALK, demostrados por estudios fase III, que han mostrado su eficacia tanto en primera línea, como en líneas siguientes de tratamiento. De igual manera otros pacientes presentarán diferentes alteraciones de carácter pronóstico y predictivo de resistencia a ciertas drogas.

Las células del cáncer de pulmón tienen múltiples mecanismos inmunosupresores que le permiten escapar del sistema inmune y sobrevivir. El bloqueo de la vía CTLA-4 como monoterapia no ha mostrado los buenos resultados vistos en otros tumores como el melanoma, sin embargo se ha evaluado en combinación con otros agentes. La expresión PD-1, sugiere que la vía PD-1/PD-L1 es un mecanismo común en tumores para evitar la vigilancia inmune y favorecer el crecimiento tumoral. El uso de anticuerpos anti PD-1 y anti PD-L1 ha confirmado su eficacia en CPCNP, con un significativo beneficio en la supervivencia, respuestas prolongadas y un adecuado perfil de toxicidad, de allí su uso en primera línea como monoterapia, asociado a quimioterapia o en líneas subsiguientes.

En este capítulo abordaremos diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas para un mejor manejo del paciente con CPCNP metastásico.

1. Biomarcadores

La caracterización molecular del CPCNP metastásico se considera un procedimiento estándar y en forma clásica se realizan determinaciones de mutaciones en EGFR a nivel de los exones 18 al 21 y la presencia de translocaciones en ALK en aquellos tumores con histología de adenocarcinoma. Pero a la luz de nuevas investigaciones estas determinaciones se han expandido a otros genes, además de la aprobación de nuevas terapias dirigidas y la emergencia de la inmunoterapia. Por todo ello, el Colegio Americano de Patólogos (ACP por sus siglas en inglés), la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC por sus siglas en inglés) y la Asociación de Patología Molecular (MPA por sus siglas en inglés) publicaron en marzo 2018 una actualización de las guías de consenso en el estudio molecular y terapias dirigidas¹, donde se establecieron 6 preguntas:

1. ¿Cuáles genes deben estudiarse de rutina?

Existen 2 categorías de genes a estudiar:

- a. Los que deben ser estudiados en todos los laboratorios como mínimo: EGFR, ALK y ROS1. La prevalencia de la mutación en EGFR es del 15% sobre todo en pacientes caucásicos y que nunca han fumado². El rearreglo de ALK ocurre en el 2 al 7% de los pacientes con CPCNP. Existe una fuerte evidencia para la identificación de rearreglos en ROS1 en todos los tumores adenocarcinoma, independiente de las características clínicas de los pacientes^{3,4}.
- b. El otro escenario es un panel de genes extendido BRAF, MET, RET, ERBB2 (HER2), y KRAS si hay suficiente muestra de tumor, pero en realidad no son considerados de aplicación rutinaria, por lo que se aconseja realizar el primer grupo mencionado⁵⁻⁸.
La incidencia de mutaciones en EGFR, ALK y ROS1 en pacientes menores de 40 años con histología de adenocarcinoma (ADC) es del 77%⁹. Todos los demás genes son considerados en el campo de la investigación para el momento actual.

2. ¿Cuáles métodos son los adecuados para el estudio del cáncer de pulmón, específicamente los relacionados a inmunohistoquímica (IHQ) y secuenciación de segunda generación (NGS)?

Para la determinación de ALK se ha establecido que la IHQ es una prueba alternativa al FISH. Aunque en el estudio ALEX se demuestra superioridad de la IHQ (cuando se utiliza anticuerpo D5F3)¹⁰, la discordancia de resultados entre FISH e IHQ han sido descrita en casos raros. La evaluación de ROS-1 por IHQ tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 83% para la translocación de ROS-1, pudiendo ser utilizado el FISH como complementario en los casos cuando el resultado a la IHQ es negativo¹¹.

La solidez de la evidencia es inadecuada para apoyar el uso de paneles de secuenciación genética multiplexados en comparación con las pruebas de un solo gen¹²; en cambio los paneles de secuenciación múltiple por NGS son preferibles a múltiples determinaciones de genes simples. De menor costo, es necesaria menos muestra de tumor para estudiar múltiples genes, evita la toma de segundas biopsias y cada día los laboratorios están incorporando esta tecnología, por lo que su uso está sólidamente recomendado^{13,14}.

3. ¿Es necesario estudiar pacientes con carcinoma escamoso, cáncer de células pequeñas u otros tipos de tumores no adenocarcinomas?

De acuerdo a la opinión de expertos en el consenso, la evidencia de estudios moleculares en otras histologías diferentes al ADC, es insuficiente. Aunque estudios pequeños han demostrado mutaciones poco frecuentes en EGFR en tumores escamosos¹⁵, y otros han demostrado la presencia de genes controladores (alteraciones en EFGR, ALK y ROS-1) en tumores no ADC en pacientes jóvenes y no fumadores¹⁶. Sin embargo, advierten que si hay evidencia de que exista un gen controlador puede justificarse el estudio molecular¹.

4. ¿Cuál prueba debería ser realizada en pacientes mutados que presentan progresión a la terapia dirigida?

La evidencia es fuerte para la determinación de la mutación T790M en pacientes EGFR mutados que progresan a terapia dirigida, con la finalidad de seleccionar tratamiento con un inhibidor de EGFR de tercera generación¹⁷. Ya existe data de la existencia de una segunda mutación por resistencia adquirida, C797S, pero no hay aún evidencia para su determinación¹⁸.

5. ¿Cuál es el papel de la determinación de las células tumorales circulantes libres de DNA (ctDNA) en el cáncer de pulmón?

No hay evidencia actual para la determinación de ctDNA en el diagnóstico inicial de cáncer de pulmón¹ motivado al desconocimiento en la dinámica de la liberación del DNA por parte de las células tumorales; sin embargo, en el caso que no exista muestra suficiente o el tumor no pueda ser sujeto de toma de biopsia, se pudiera utilizar el estudio de ctDNA para determinar mutaciones de EGFR con una mediana sensibilidad (media de 66,4%) y una alta especificidad (media de 95,6%)¹⁹. Aunque hay datos promisorios en la determinación EFGR T790M por ctDNA, su utilización no está aún aprobada²⁰.

6. ¿Cuál es el rol del estudio de la expresión de PDL-1?

Debido a la reciente aprobación de pembrolizumab en terapia de primera línea y que es el único inmunomodulador que necesita un punto de corte de PDL-1 para su uso ($\geq 50\%$ en primera línea y $\geq 1\%$ en segunda línea y líneas subsecuentes)^{21,22}, su determinación se ha convertido en una indicación obligada en la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadio IV. La recomendación es su realización a través de IHQ y de preferencia utilizando el anticuerpo 22C3 *pharmDx* (Dako), aunque también se pueden utilizar SP28-8 y SP263²³.

Conclusiones

- Se debe realizar el estudio de EGFR, ALK y ROS-1, independiente de las características clínicas del paciente.
- La solicitud de un perfil molecular expandido tiene una importancia discutible en sitios donde el acceso a las drogas se encuentra restringido, además es frecuente que las mutaciones sean excluyentes.
- El estudio de IHQ es una buena alternativa en el caso de ALK y ROS-1.
- Se apoya el uso de NGS para el estudio de múltiples genes, en el caso que se decida.
- No existe evidencia para la determinación molecular en otras histologías diferentes a ADC.

- En el caso que no exista muestra suficiente o el tumor no pueda ser sujeto de toma de biopsia, pudiera realizarse en estudio de mutaciones de EGFR mediante ctDNA, pero con una mediana sensibilidad.
- Debe realizarse la determinación de PDL-1 para el uso de pembrolizumab.

Referencias bibliográficas

1. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(3):321-346.
2. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK et al. Molecular Epidemiology of EGFR and KRAS Mutations in 3026 Lung Adenocarcinomas: Higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res.* 2012;18(22):6169-6177.
3. Bergethson K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863-870.
4. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol.* 2013; 24(9):2364-2370.
5. Li H, Pan Y, Li Y, Li C, Wang R, Hu H et al. Frequency of well-identified oncogenic driver mutations in lung adenocarcinoma of smokers varies with histological subtypes and graduated smoking dose. *Lung Cancer.* 2013;79(1):8-13.
6. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, Mizukami T, Suzuki M, Yoshida A et al. Clinico pathological features of non small cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol.* 2014;25(1):138-142.
7. Lee SE, Lee B, Hong M, Song JY, Jung K, Lira ME et al. Comprehensive analysis of RET and ROS1 rearrangement in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(4):468-479.
8. Aleric I, Razumovic JJ, Koprivica B. HER-2/neu oncogene and estrogen receptor expression in non small cell lung cancer patients. *Med Pregl.* 2012;65(5-6):210-215.
9. Gitlitz B, Wu A, Bittoni M, Addario B, Sable-Hunt A, Jennings M et al. Clinical Characteristics of Lung Adenocarcinoma in the Young: Results from the Genomics of Young Lung Cancer Study. *J Thorac Oncol.* 2017; 12:S258.
10. Mok T, Peters S, Camidge DR, Gadgeel S, Ou SI, Kim D et al. JCS01.27 Patients with ALK IHC-Positive/FISH-Negative NSCLC Benefit from ALK TKI Treatment: Response Data from the Global ALEX Trial. *J Thorac Onco.* 2017; 12:S1739.
11. Viola P, Maurya M, Croud J, Gazdova J, Suleman N, Lim E et al. A Validation study for the use of ROS1 immunohistochemical staining in screening for ROS1 translocations in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):1029-39.
12. Drilon A, Wang L, Arcila ME, Balasubramanian S, Greenbowe JR, Ross JS et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in lung adenocarcinomas otherwise negative for such alterations by other genomic testing approaches. *Clin Cancer Res.* 2015;21(16):3631-3639.
13. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J et al. Guidelines for validation of next-generation sequencing-based oncology panels: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(3):341-365.
14. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Royet S et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2017;19(1):4-23.
15. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL et al. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(4):1167-76.
16. Bergethson K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012;30(8):863-70.
17. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Takeshita J, Tanaka K, Nanjo S et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. *Cancer.* 2013;119(24):4325-32.
18. Wang S, Tsui ST, Liu C, Song Y, Liu D. EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):59.
19. Luo J, Shen L, Zheng D. Diagnostic value of circulating free DNA for the detection of EGFR mutation status in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014 Sep 9;4:6269; doi: 10.1038/srep06269
20. Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, Mach SL, O'Connell A, Messineo MM et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res.* 2014;20(6):1698-1705.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Rina R, Cs szti T et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
22. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian A, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372: 2018-28.
23. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry Testing: A Review of Analytical Assays and Clinical Implementation in Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3867-3876.

2. Utilidad de la rebiopsia

Los pacientes con CPCNP en estadios avanzados donde se evidencia una recaída o progresión (evidencia de nuevas lesiones metastásicas), es necesario recurrir a una rebiopsia, definido como toda biopsia que se realiza posterior al diagnóstico inicial^{1,2} y tiene como finalidad, ofrecer estrategias de tratamiento con el conocimiento de la naturaleza histológica de la nueva lesión, así como considerar la solicitud de marcadores moleculares pertinentes e identificar probables resistencias terapéuticas³.

Para realizar este procedimiento, es necesario evaluar adecuadamente los riesgos de complicaciones que incluyen aspectos técnicos y anatómicos para el acceso del tumor, además de tomar en cuenta que el tejido pulmonar ha estado expuesto a quimioterapia, radioterapia, terapia dirigida y/o inmunoterapia y es más sensible. Adicionalmente, el término rebiopsia también se aplica cuando es insuficiente la muestra en la biopsia inicial^{4,5}.

Estas recomendaciones se presentan en las guías de prácticas clínicas facilitadas por ESMO desde el 2012, donde la obtención de un adecuado material es fundamental para el diagnóstico histológico y la realización de pruebas moleculares que sirvan de base en la toma de decisiones para el tratamiento personalizado de la nueva era⁶.

Referencias

1. Kakahana M, Maeda J, Matsubayashi J, Maehara S, Hagiwara M, Okano T et al. P1.01-041 Role of re-biopsy during disease progression non-small cell lung cancer for acquired resistance analysis and directing oncology treatments. *J Thor Oncol* 2017;12 (11 Suppl 2): S1909. Disponible en [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)31430-2/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)31430-2/fulltext)
2. Kawamura T, Kenmotsu H, Taira T, Omori S, Nakashima K, Wakuda K et al. Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure. *Cancer Sci*. 2016;107(7):1001-1005.
3. Nosaki K, Satouchi M, Kurata T, Yoshida T, Okamoto I, Katakami N et al. Re-biopsy status among non-small cell lung cancer patients in Japan: A retrospective study. *Lung Cancer*. 2016;101:1-8.
4. Tuzi A, Bolzacchini E, Suter M, Giaquinto A, Passaro A, Gobba S et al. Biopsy and re-biopsy in lung cancer: the oncologist requests and the role of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *J Thorac Dis* 2017;9(Suppl 5):S405-S409.
5. Jekunen AP. Role of rebiopsy in relapsed non-small cell lung cancer for directing oncology treatments. *J Oncol*. 2015; 2015: 809835. doi: 10.1155/2015/809835.
6. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Gias M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.

3. Tratamiento sistémico

- 3.1. Enfermedad no mutada (“Wild type”) (EGFR y ALK negativo)
- 3.2. Pacientes con estado funcional 2 y pacientes ancianos
- 3.3. Enfermedad con mutación: EGFR y ALK
- 3.4. Mantenimiento
- 3.5. Seguimiento y evaluación de la respuesta
- 3.6. Terapia sistémica de segunda línea

3.1. Enfermedad no mutada (“Wild type”) (EGFR y ALK negativo)

El papel de la quimioterapia con cisplatino se establece desde el año 1995 como tratamiento estándar al confirmar su beneficio en pacientes con CPCNP metastásico comparado al mejor tratamiento de soporte¹; en el año 2000, se reporta la eficacia del uso de regímenes de tercera generación asociadas a cisplatino² y los resultados de dos meta análisis, mostraron una disminución del riesgo de muerte del 23% e incremento de la supervivencia en 1,5 meses^{1,3}. Posteriormente aparecieron otros fármacos novedosos tales como pemetrexed y bevacizumab, que demostraron la importancia de clasificar más adecuadamente a los pacientes de acuerdo a la histología⁴⁻⁵. Los avances que aparecen en los últimos tiempos en relación al tratamiento del CPCNP no mutado, se pueden categorizar en dos apartados: quimioterapia e inmunoterapia.

3.1.1. Quimioterapia

Los avances en quimioterapia son pocos y se debe tener presente que entre el 70 y 80% de los pacientes no recibirán un tratamiento dirigido, solo quimioterapia.

Varios meta análisis han demostrado el beneficio en la supervivencia de pacientes que reciben esquemas con platino, comparado a quienes no reciben esta droga, que el uso de dupletas con platino son mejor que la monoterapia, así como también, la ausencia de beneficio en la supervivencia al agregar una tercera droga al esquema de quimioterapia⁶⁻⁷. Los derivados de platino han sido comparados y un meta análisis reportó un beneficio en la supervivencia global (SG) con el uso de dupletas con cisplatino asociado a drogas de tercera generación, comparado a dupletas con carboplatino⁸.

En pacientes con histología no escamosa, la combinación de derivados de platino con pemetrexed representa la opción terapéutica en cualquier línea de tratamiento, en base a resultados que mostraron una mejoría en la SG, comparado a esquemas con gemcitabina o docetaxel^{4,9,10}. Al agregar bevacizumab a la combinación paclitaxel-carboplatino se observó una mejoría en la SG¹¹ y los resultados de dos meta análisis mostraron de manera significativa, un beneficio en la SLP y SG, con la combinación de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platino, comparado a quienes no recibieron bevacizumab^{12,13}. Las pautas de ESMO, ASCO y NCCN indican el uso de dupletas con pemetrexed en histología no escamosa, así como también la posibilidad de agregar bevacizumab a dupletas con paclitaxel-platino¹⁴⁻¹⁶.

En CPCNP con histología escamosa hay menos opciones terapéuticas en comparación a la histología no escamosa. Estudios fase III han mostrado el beneficio de dupletas de platino con gemcitabina⁴, así como también la combinación con paclitaxel o vinorelbina. No se aconseja el uso de pemetrexed o bevacizumab⁴⁻¹³.

En un estudio fase III, la combinación nab paclitaxel- carboplatino mostró un significativo beneficio en el porcentaje de respuestas comparado a paclitaxel, especialmente en histología escamosa, sin diferencias en la SLP ni SG, pero un mejor perfil de toxicidad, por lo que esta combinación sea sugerida en pacientes con un mayor riesgo de neurotoxicidad¹⁷.

Dos meta análisis han evaluado la eficacia comparativa entre 4 y 6 ciclos de quimioterapia, reportando un beneficio comparable en la SG para ambos esquemas, pero una mejor SLP, a expensas de mayor toxicidad con 6 ciclos. Estos resultados han permitido recomendar en primera línea de tratamiento, la administración de 4 a 6 ciclos de quimioterapia^{18,19}.

3.1.2. Inmunoterapia

Los resultados obtenidos con la quimioterapia se mantienen en una meseta, a pesar de la introducción de dupletas de platino asociadas a agentes de tercera generación y sólo existe un mínimo beneficio al combinarla con inhibidores de la angiogénesis como el bevacizumab. El pronóstico de la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón ha mejorado con el uso de terapia dirigida a dianas específicas en los pacientes con mutación EGFR o ALK, pero lamentablemente, la mayoría de ellos va a recaer y recibirán quimioterapia si sus condiciones generales son buenas. Más recientemente, el mejor conocimiento del papel de la inmunoterapia en esta patología, utilizando inhibidores de puntos de control inmunológico, ha comenzado a dar un vuelco en la historia natural del CPCNP metastásico. El cáncer de pulmón tiene múltiples mecanismos inmunosupresores que permiten el escape del sistema inmune. El bloqueo de la vía CTLA-4 (cytotoxic t- lymphocyte-associated protein 4), no ha dado los buenos resultados observados en melanoma, sin embargo, la inhibición de la vía PD-1 ha demostrado ser el nuevo estándar en el manejo de un subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón²⁰.

En pacientes con CPCNP metastásico, la aprobación en segunda línea de tratamiento, del uso de los anticuerpos monoclonales anti PD-1, nivolumab y pembrolizumab, así como también el anti PD-L1, atezolizumab, fue el resultado de la evidencia de un mejor beneficio en aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1 y esto motivó la realización de dos estudios fase III aleatorizados en primera línea, en los que se evaluó el esquema estándar de quimioterapia con dupletas de platino comparado al anti PD-1^{21,22}. El estudio KEYNOTE 024 incluyó pacientes con CPCNP estadio IV, expresión PD-1 >50%, mostrando un beneficio significativo en la SLP y en la SG del grupo que recibió pembrolizumab²¹. Estos resultados permitieron la indicación de esta droga como monoterapia en primera línea de CPCNP con alta expresión PD-L1 y su recomendación para NCCN (I)¹⁶; por el contrario, el estudio CheckMate 026, no pudo mostrar beneficios en la SLP ni en la SG, con el uso de nivolumab en pacientes con expresión PD-L1 >1%, comparado a quimioterapia con dupletas de platino²². En estos estudios, existe una clara diferencia en el porcentaje de expresión PD-L1 definida como positiva: 50% en el KEYNOTE 024, 5% en el CheckMate y esta diferencia pudiera ser la responsable de la discrepancia en los resultados.

Estudios preclínicos han sugerido que la actividad de la quimioterapia en el tumor es también mediada por efectos inmunológicos y desde mayo 2017, existe la aprobación de FDA para el uso en primera línea de la combinación carboplatino-pemetrexed y pembrolizumab, en pacientes con histología no escamosa, independientemente de la expresión PD-L1, basado en los resultados del estudio fase II, KEYNOTE-021G, realizado en 123 pacientes, que confirmó un mejor porcentaje de respuestas y beneficio en la mediana de SLP²³. La actualización de este estudio en ASCO 2018, con una mediana de seguimiento de 24 meses, mostró un beneficio significativo en la SG, persistiendo la mejoría en el porcentaje de respuestas y en la SLP²⁴. Con un diseño similar, el estudio KEYNOTE 189, fase III, demostró que la adición de pembrolizumab al esquema estándar de quimioterapia, produjo

un beneficio significativo en la SLP y la SG, comparado al grupo de pacientes quienes sólo recibieron quimioterapia²⁵. Se aleatorizaron 616 pacientes con CPCNP, estadio IV, histología no escamosa, sin mutación EGFR o ALK, no pretratados, para recibir 4 ciclos de quimioterapia con pemetrexed-platino asociado o no a pembrolizumab por un total de 35 ciclos, seguido de mantenimiento con pemetrexed hasta progresión – toxicidad más pembrolizumab o placebo. Con una mediana de seguimiento de 10,5 meses existe un beneficio significativo en la SG en todas las categorías de expresión PD-L1 ($p < 0,001$), así como también en la mediana de SLP ($p < 0,001$)²⁵. Basado en estos dos estudios, el NCCN¹⁶ reconoce esta combinación en primera línea de tratamiento (Recomendación I A).

La histología escamosa también ha sido evaluada para mostrar la eficacia de pembrolizumab en el estudio KEYNOTE 407, cuyos resultados preliminares fueron presentados recientemente en ASCO 2018²⁶. 559 pacientes recibieron cuatro ciclos de quimioterapia con carboplatino y paclitaxel-nab paclitaxel, asociado a pembrolizumab o placebo, seguido de mantenimiento de acuerdo al régimen de inducción asignado. A pesar de no ser considerada la expresión PD-L1 como requisito para el ingreso al estudio, los pacientes fueron estratificados antes de la aleatorización, dependiendo de la expresión PD-L1 del tumor ($< 1\%$ versus $> 1\%$). Con una mediana de 7,8 meses, se observó un beneficio en la SLP, un mayor porcentaje y mayor duración de las respuestas, en los pacientes con la combinación quimioterapia-pembrolizumab, independientemente de la expresión de PD-L1²⁶. Esta combinación está incluida en las recomendaciones de NCCN¹⁶.

El estudio KEYNOTE-042 en 1.274 pacientes, fue motivo de presentación plenaria en ASCO 2018²⁷. Se incluyeron en este estudio fase III aleatorizado, pacientes con CPCNP-LA o metastásico con histología escamosa y no escamosa, EGFR y ALK no mutado, para recibir hasta 6 ciclos quimioterapia con paclitaxel-carboplatino o pemetrexed-carboplatino o para recibir hasta 35 ciclos de pembrolizumab. Con una mediana de seguimiento de 12,8 meses, se observó un beneficio significativo con el uso de pembrolizumab en la SG de 16,7 meses versus 12,1 meses con quimioterapia, independientemente de la expresión PD-L1 (expresión $\geq 1\%$, $p = 0,0018$) y mayor duración de las respuestas, sin embargo no hubo diferencias en la SLP. El beneficio en la SG con pembrolizumab, fue mayor en los pacientes cuando el nivel de expresión PD-L1 fue más alto (PD-L1 $\geq 50\%$: 20 meses vs 12,2 meses; PD-L1 $\geq 20\%$: 17,7 meses vs 13 meses; PD-L1 $\geq 1\%$: 16,7 meses vs 12,1 meses). Un análisis exploratorio en pacientes con PD-L1 $\geq 1-49\%$, no mostró diferencias en la SG al compararlo con quimioterapia.

El CheckMate 227 es un estudio fase III aleatorizado en primera línea, que comparó la eficacia de nivolumab más ipilimumab con quimioterapia o monoterapia con nivolumab, en pacientes con enfermedad avanzada y expresión PD-L1 de al menos 1% ; los pacientes con expresión $< 1\%$ fueron también aleatorizados para recibir nivolumab-ipilimumab, nivolumab-quimioterapia o monoterapia con nivolumab. Adicionalmente se midió otro biomarcador, el TMB (por *tumor mutational burden*). En la primera parte del estudio, publicada recientemente²⁸, se reportaron los resultados de la SLP con nivolumab más ipilimumab versus quimioterapia en pacientes con un alto TMB (> 10 mutaciones por megabase), que mostraron un beneficio significativo en el subgrupo de pacientes con alto TMB, independientemente de la expresión de PD-L1²⁸. En ASCO 2018, se presentaron los resultados del subgrupo de 366 pacientes con expresión PD-L1 $< 1\%$, estratificados por histología, quienes recibieron nivolumab-quimioterapia o monoterapia con nivolumab, reportando en todos los pacientes, un beneficio significativo en la SLP con la combinación, especialmente en la histología no escamosa²⁹.

La actividad de atezolizumab, puede ser exacerbada con el bloqueo del factor de crecimiento del endotelio vascular mediado por inmunosupresión, y este hallazgo motivó también su evaluación en primera línea con los estudios IMpower150 e IMpower131³⁰⁻³². El estudio IMpower150, fase III alea-

torizado, incluyó pacientes con histología no escamosa, no mutados, para recibir atezolizumab más quimioterapia con carboplatino-paclitaxel por 4-6 ciclos (ACP), atezolizumab-bevacizumab más quimioterapia (ABCP) o bevacizumab más quimioterapia (BCP), seguido de mantenimiento con atezolizumab o atezolizumab-bevacizumab hasta progresión o toxicidad severa. En la publicación del estudio y en la presentación de ASCO 2018, se mostraron los resultados comparativos entre los pacientes con ABCP y BCP. En los 692 pacientes no mutados incluidos en estos dos brazos de tratamiento, se observó un beneficio en la SLP del grupo ABCP (8,3 vs 6,8 meses, $p < 0,001$), siendo mayor en el subgrupo de pacientes con alta expresión PD-L1 (12,6 vs 6,8 meses). El beneficio en la SLP en la población con intención de tratar, incluyendo pacientes con mutación EGFR o ALK, favoreció al grupo ABCP. Los resultados provisionales de SG con un mínimo de seguimiento de 13,5 meses, también mostraron para ABCP, un beneficio de 4,5 meses en la mediana de SG (19,2 versus 14,7 meses, $p = 0,02$) y disminución en el riesgo de muerte del 22%, comparados al grupo BCP^{30,31}. Se esperan los resultados finales de SG en estos dos grupos, así como también, la comparación atezolizumab-quimioterapia con bevacizumab-quimioterapia. NCCN recomienda la combinación ABCP seguido de mantenimiento con atezolizumab, bevacizumab o la combinación de estas drogas¹⁶.

El estudio IMpower131 presentado en ASCO 2018, aleatorizó 1.021 pacientes con histología escamosa para recibir atezolizumab más carboplatino-paclitaxel (A), atezolizumab más carboplatino/nab-paclitaxel (B) o carboplatino/nab-paclitaxel (C). Al agregar atezolizumab a la quimioterapia con carboplatino/nab-paclitaxel, se observó una mejor SLP (mediana 6,3 vs 5,6 meses, $p = 0,0001$); este beneficio fue independiente de la expresión PD-L1, pero fue mayor en los pacientes con alta expresión (mediana SLP: 10,1 vs 5,5 meses): El resultado preliminar de SG no muestra una diferencia en los dos grupos ($p = 0,6931$)³². Se requiere de estudios adicionales para definir mejores biomarcadores predictivos, la mejor selección de pacientes, las combinaciones, la duración, las dosis y los intervalos óptimos de tratamiento con inmunoterapia.

Conclusiones

- La mejor opción de quimioterapia en primera línea de tratamiento en pacientes con CPCNP, no mutados, es el uso de dupletas con cisplatino.
- Existe un beneficio en la SG con el uso de dupletas con cisplatino asociado a drogas de tercera generación, comparado a dupletas con carboplatino.
- Como primera línea de tratamiento se recomienda la administración de 4 a 6 ciclos de quimioterapia.
- En pacientes con histología no escamosa, la combinación de derivados de platino con pemetrexed representa la opción terapéutica en cualquier línea de tratamiento.
- Los pacientes con histología escamosa, se benefician de dupletas de platino con gemcitabina, así como también la combinación con paclitaxel o vinorelbina. No se aconseja el uso de pemetrexed o bevacizumab.
- La monoterapia con pembrolizumab a pacientes con CPCNP y expresión PD-L1 $\geq 50\%$ es recomendable como primera línea de tratamiento.
- Se sugiere la combinación carboplatino-pemetrexed-pembrolizumab, en pacientes con histología no escamosa, independientemente de la expresión PD-L1.
- En los pacientes con histología escamosa, se puede ofrecer a la combinación carboplatino-paclitaxel/nab-paclitaxel, asociado a pembrolizumab.
- Otra opción en primera línea, es la combinación ABCP, en histología no escamosa, independientemente de la expresión PD-L1, seguido de mantenimiento con atezolizumab, bevacizumab o la combinación de estas drogas.

- Se requiere la aprobación por las agencias reguladoras, para el uso estándar de la combinación nivolumab-quimioterapia o nivolumab-ipilimumab.

Referencias

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*.1995; 311(7010):899-909.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. comparison of four therapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-98.
3. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26(28):4617-4625.
4. Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, 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(21):3543-51.
5. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb MM, Wang L, Hambleton J, Schiller J, Johnson DH, et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*.2010; 5(9):1416-23.
6. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292: 470-84.
7. Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP. Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006;51(3):335-45.
8. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans 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(11):847-57.
9. Li M, Zhang Q, Fu P, Li P, Peng A, Zhang G, et al. Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2012;7(5):e37229. doi: 10.1371/journal.pone.0037229.
10. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009;14(3):253-63.
11. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al. BEYOND: a randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33: 2197-204.
12. Lima ABC, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011;6:e22681.
13. Soria JC, Manguen A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(1):20-30.
14. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5):v1-v27.
15. Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3484-3515.
16. NCCN Guidelines Version 3.2018. Non-Small Cell Lung Cancer. NSCL-3. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acceso: julio 2018.
17. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2055-62.
18. Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are non progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*.2007;25(33):5233-39.
19. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15:1254-62.
20. Rolfo C, Caglevic C, Santaripa M, Araujo A, Giovannetti E, Gallardo CD, et al. Immunotherapy in NSCLC: A promising and revolutionary weapon. *Adv Exp Med Biol*. 2017;995:97-25.
21. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1823-33.
22. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al; CheckMate 026 Investigators. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376:2415-26.
23. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al; Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-508.
24. Gentzler RD, Langer CJ, Borghaei H, Gadgeel SM, Papadimitrakopoulou V, Amita Patnaik A, et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: Pemetrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC. *J Clin Oncol*. 2018;36 (suppl; abstr 9026).
25. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.
26. Paz-Ares LG, Luft A, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, Hermes B, et al. Phase 3 study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel (Chemo) with or without pembrolizumab for patients with metastatic squamous non-small cell lung cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2018;36 (suppl: abstr 105).
27. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, Kowalski D, Cho BC, Castro G, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) \geq 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl: abstr LBA4).

28. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22):2093-104.
29. Borghae H, Hellmann, Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Reck M, O'Byrn KJ et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy. (Chemo) vs chemo as frst-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with <1% tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2018;36(suppl; abstr 9001).
30. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288-301.
31. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Jorquera- Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogam N, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Phase 3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;(suppl; abstr 9002).
32. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, Stroyakovskiy D, Rodriguez-Abreu D, Hussei MA, et al IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nabpaclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl; abstr LBA9000).

3.2. Pacientes con estado funcional 2 y pacientes ancianos

Estado funcional 2

Es una categoría que representa o trata de cuantificar de una manera objetiva, el impacto de los síntomas relacionados con el tumor así como las condiciones médicas pre- existentes, en las funciones cotidianas del paciente y su cuidado personal¹. De acuerdo a la evidencia disponible, los pacientes con estado funcional 2 corresponden a aquellos con restricción de la actividad física al 50% aproximadamente, pero de manejo ambulatorio y capaces de su cuidado personal¹. La quimioterapia en este grupo de pacientes, prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida cuando se compara con cuidados de soporte¹. De manera específica, en el año 2.015 se publicó un meta análisis que evaluó la eficacia y seguridad de la dupletas de quimioterapia basadas en platino versus monoterapia en pacientes con estado funcional 2, demostrando la superioridad de las dupletas en términos de tasa de respuesta y supervivencia². Adicionalmente, la superioridad de las dupletas con carboplatino versus monoterapia ha sido evidenciada en estudios fase 3, cuando se realizó el análisis de subgrupo para pacientes con estado funcional 2 con un perfil de eventos adversos aceptable; siendo consideradas de elección en primera línea^{3,4}. La monoterapia con drogas como gemcitabina, vinorelbine y docetaxel son alternativas validadas⁵.

En los pacientes con estado funcional 3-4 solo debe ofrecerse cuidados de soporte en caso de ausencia de mutaciones⁶.

Pacientes ancianos

Históricamente, muchos estudios fase 3 sustentaron la elección en primera línea de la monoterapia para pacientes mayores de 70 años⁷. Sin embargo, dos meta análisis han reportado tasas de respuesta favorables y aumento en la supervivencia pero con mayores eventos adversos al elegir dupletas versus agente único^{8,9}. En este contexto, en el año 2011 se publicó un estudio fase 3 que examinó la efectividad y seguridad de la combinación de carboplatino mensual con paclitaxel semanal versus vinorelbina o gemcitabina, en pacientes con edades comprendidas entre 70 a 89 años con estado funcional 0-2 con los siguientes resultados³:

- Diferencia en la supervivencia a favor de la combinación: 10,3 meses versus 6,2 meses (hazard ratio 0,64; IC 95% 0,52-0,78; p<0,0001).
- El beneficio se observó en todos los grupos, pero a expensas del aumento de eventos adversos mayormente hematológicos, con neutropenia febril y sepsis.

La experiencia con la combinación de carboplatino con *nab*-paclitaxel pareciera ser tan segura en pacientes mayores de 70 años como en pacientes más jóvenes¹⁰.

Conclusión

- La quimioterapia basada en platino es la opción más apropiada en pacientes ancianos con estado funcional 0-1.
- Pacientes con estado funcional 2 seleccionados a criterio del médico tratante pueden ser elegibles para tratamiento de primera línea con dupletas basadas en platino.
- El tratamiento con agente único es una opción para pacientes que presenten comorbilidades.

Referencias

1. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N et al. Treatment for advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an european experts panel. *Ann Oncol* 2004;15:419-26.
2. Bronte G, Rolfo C, Passiglia F, Rizzo S, Gil-Bazo I, Fiorentino E et al. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:306-17.
3. Quoix E, Zalcman G, Oster J, Westeel V, Pichon E, Lavolé A 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;378:1079-88.
4. Zukin M, Barrios C, Pereira J, Ribeiro R, Beato C, Do nascimento Y et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol* 2013;31:2849-2853.
5. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Sigolari S, Rossi A, Piantedosi F et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362-372.
6. Morère J, Bréchet J, Westeel V, Gounant V, Lebeau B, Vaylet F et al. Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2 or 3 (IFCT-0301 study). *Lung Cancer* 2010;70:301-307.
7. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24:3657-63.
8. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Valeire D, Sebbane G, Morere J et al. Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:340-349.
9. Qi W, Tang L, He A, Shen Z, Lin F, Yao Y, et al. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012;190:477-485.
10. Socinski M, Langer C, Okamoto I, Hon J, Hirsh V, Dakhill S et al. Safety and efficacy of weekly nab[®]-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:314-321.

3.3. Enfermedad con mutación: EGFR y ALK

Primera línea

EGFR

De manera histórica, los inhibidores de tirosina cinasa para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR TKi) mostraron beneficio clínico, cuando inicialmente fueron comparados con cuidados de soporte y posteriormente con quimioterapia en segunda o en tercera línea^{1,2}. Esos estudios mostraron su mayor efectividad en pacientes femeninos, nunca fumadores, con subtipo histológico de adenocarcinoma y de origen asiático. Asimismo, esta población de manera retrospectiva mostró una alta incidencia de mutación somática en el dominio de la tirosina cinasa del gen EGFR, específicamente deleción en el exón 19 y mutación puntual en el exón 21 (L858R). Estos hallazgos motivaron a la realización en el año 2009 de un estudio fase III³, cuyo diseño en primera línea comparaba gefitinib (250 mg diarios) con paclitaxel-carboplatino (paclitaxel 200 mg x m² y carboplatino (área bajo la curva [ABC] 6,0) en pacientes asiáticos. A los 12 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 24,9% con gefitinib y 6,7 meses con paclitaxel-carboplatino³. Posteriormente, otros estudios confir-

maron de manera contundente que los inhibidores de tirosina cinasa (TKi) para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) de primera y segunda generación: gefitinib, erlotinib, afatinib respectivamente; todos producen altas tasas de respuesta, supervivencias prolongadas libres de progresión con impacto positivo en la calidad de vida al ser comparados con el tratamiento estándar de quimioterapia tipo dupletas a base de platino; en el subgrupo de pacientes que tuvieran positiva o activa la mutación para EGFR independiente del estatus performance del paciente^{4,5}. En este escenario, los estudios LUX LUNG 3 y el LUX LUNG 6 compararon afatinib versus quimioterapia y demostraron una mayor supervivencia global a favor de afatinib en los pacientes con mutación del EGFR en el exón 19 (27,3 meses vs 24,3 meses) a excepción de aquellos positivos para la mutación de EGFR L858R⁶.

Los inhibidores de EGFR constituyen el tratamiento estándar en este grupo de pacientes y tiene indicación inclusive en aquellos ya iniciados con quimioterapia⁷.

En un estudio con 154 pacientes japoneses que tenían presencia de la mutación fueron aleatorizados a recibir erlotinib con bevacizumab versus erlotinib solo. La SLP fue de 16 versus 9,7 meses con un perfil de eventos adversos similar⁸. Un estudio posterior de fase II en pacientes europeos, describe resultados similares en cuanto a SLP; resultando la combinación de erlotinib y bevacizumab una opción de tratamiento en primera línea⁹.

Independiente de la primera línea escogida, la mayoría experimenta progresión de la enfermedad posterior a 9 a 12 meses de iniciado el tratamiento en primera línea; siendo el mecanismo de resistencia adquirida más frecuente la mutación en el exón 20 T790M, cuya consecuencia se traduce en una mayor afinidad por el adenosín trifosfato (ATP), siendo insuficiente la inhibición competitiva reversible¹⁰. Osimertinib, un inhibidor irreversible de tercera generación del EGFR es efectivo en pacientes con la T790M presente, siendo la indicación en este contexto en base a los resultados del estudio AURA3¹¹ en el cual se comparó osimertinib 80 mg diarios versus pemetrexed-carboplatino o cisplatino cada 21 días hasta 6 ciclos seguidos de pemetrexed de mantenimiento en progresión a un EGFR TKi. El objetivo primario fue la SLP, que resultó favorable para osimertinib (10,1 versus 4,4 meses)¹¹. Recientemente, osimertinib fue aprobado por la FDA en primera línea en base a los resultados del estudio FLAURA que comparó osimertinib versus gefitinib o erlotinib, resultando una mayor SLP (18,9 meses vs 10,2 meses) y duración de la respuesta (17,2 meses vs 8,5 meses) a favor de osimertinib y sin diferencias en la supervivencia global. En cuanto a los eventos adversos grado 3-4 fueron poco frecuentes en los pacientes que recibieron osimertinib¹².

Pacientes que progresen bajo tratamiento deben ser rebiopsados para tener un mayor conocimiento en el siguiente abordaje terapéutico¹³. La biopsia líquida constituye una alternativa validada^{14,15}. En segunda línea pueden ser incluidos en un estudio clínico o quimioterapia a base de platino.

ALK (gen cinasa de linfoma anaplásico)

Esta fusión está localizada de manera más frecuente en aquellos pacientes jóvenes, nunca fumadores y con subtipo histológico de adenocarcinoma; representando el 5% de prevalencia. La recomendación para realizar el test diagnóstico incluye a los pacientes que califiquen para realizar la prueba de EGFR, de manera simultánea^{16,17}. Crizotinib; fue el primer TKi aprobado en primera línea para este subgrupo de pacientes en base al estudio Profile 1014, que comparó en pacientes sin tratamiento previo crizotinib (250 mg bid) con quimioterapia (pemetrexed 500 mg/m²-cisplatino 75 mg/m² o carboplatino ABC de 5 a 6 mg por mililitro por minuto cada 21 días por un máximo de 6 ciclos). El objetivo primario del estudio fue la SLP que resultó ser mayor a favor de crizotinib (1,9 vs 7 meses), al igual que la tasa de respuesta (74% vs 45%). En cuanto a los eventos adversos con crizotinib los más

frecuentes fueron alteraciones visuales, diarrea, náuseas, edema y con quimioterapia náuseas, fatiga, vómitos y disminución del apetito. En comparación; crizotinib tuvo una mayor reducción de síntomas y mejoría en la calidad de vida que la quimioterapia¹⁸⁻²¹.

Alectinib; Es un inhibidor de ALK de segunda generación aprobado en Japón para este subgrupo de pacientes inicialmente en estudios fase II y posteriormente fase III (J-ALEX); que demostró la superioridad de alectinib versus crizotinib en primera línea. Este estudio comparó alectinib (300 mg bid) con crizotinib (250 mg bid) en pacientes ALK positivos sin tratamiento previo. 207 pacientes fueron incluidos cuyo objetivo principal fue la SLP cuyo HR (por *hazard ratio*) al momento del análisis interino fue de 0,34 (99,6826% IC: 0,17–0,70, $p < 0,0001$)²²⁻²⁴.

Ceritinib: Es otro inhibidor que pudiera ser una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes que progresen a crizotinib basados en el estudio fase III ASCEND-5 que comparó ceritinib 750 mg diarios versus quimioterapia (pemetrexed a 500 mg/m² o docetaxel a 75 mg/m²) en pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en platino o crizotinib; favoreciendo a ceritinib con una SLP de 5,4 meses versus 1,6 meses con quimioterapia²⁵, y un perfil de eventos adversos serios relacionados al tratamiento similar para ambos grupos, resultando en beneficio clínico para aquellos pacientes que progresen a crizotinib.

Otros fármacos dirigidos a otras alteraciones mutacionales se encuentran en fase experimental y no tienen indicación actual.

Conclusión

- Osimertinib es la mejor opción para pacientes con mutación EGFR en primera línea, manteniéndose erlotinib, gefitinib o afatinib en caso de no tener disponibilidad del primero.
- Pacientes que reciban osimertinib en primera línea al momento de la progresión deben ser rebiopsados e incluidos en ensayos clínicos controlados
- Pacientes con mutación EGFR que hayan recibido una primera línea con erlotinib, gefitinib o afatinib, osimertinib es una opción en segunda línea.
- Alectinib en primera línea en pacientes con fusión ALK, manteniéndose crizotinib como opción.
- Pacientes con fusión ALK que hayan recibido crizotinib en primera línea al momento de la progresión, tiene indicación de recibir ceritinib en segunda línea.
- Otros objetivos terapéuticos se encuentran en fase experimental.

Referencias

1. Shepherd F, Rodrigues J, Ciuleanu T, Tan E, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-13.
2. Kim E, Hirsch V, Mok T, Socinski M, Gervais R, Wu Y, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-181.
3. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
4. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-246.
5. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394-1400.
6. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16:141-151.

7. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenias S, Sczesna A, Jugash E et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521–529.
8. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y et al. Erlotinib alone or with Bevacizumab as first line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25557): an open label, randomized, multicenter, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014;11:1236–44.
9. Rosell R, Dafni U, Felip E, Curioni-Fontecedro A, Gautschi O, Peters S et al; BELIEF collaborative group. Erlotinib and Bevacizumab in patients with advanced non small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international multicentre single arm phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:435–44.
10. Jänne P, Yang J, Kim D, Planchard D, Yuichiro O, Ramalingam S, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689–1699.
11. Mitsudomi T, Glenwood G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazgenova L, Seok LJ et al. AZD9291 in pre-treated T790M positive advanced NSCLC: AURA2 phase II study. *J Thorac Oncol* 2015; 10(Suppl. 2): S320.
12. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629–640.
13. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113–125.
14. Marchetti A, Del Grammastro M, Felicioni L, Malatesta S, Filice G, Centi I et al. Assessment of EGFR mutations in circulating tumor cell preparations from NSCLC patients by next generation sequencing: toward a real-time liquid biopsy for treatment. *PLoS ONE* 2014; 9:e103883.
15. Marchetti A, Palma JF, Felicioni L, De Pas TM, Chiari R, Del Grammastro M, et al. Early prediction of response to tyrosine kinase inhibitors by quantification of EGFR mutations in plasma of NSCLC patients. *J Thorac Oncol* 2015;10:143743.
16. Sueoka-Aragane N, Katakami N, Satouchi M, Yokota S, Aoe K, Iwanaga K et al. Monitoring EGFR T790 M with plasma DNA from lung cancer patients in a prospective observational study. *Cancer Sci* 2016;107:162–67.
17. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011–19.
18. Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:1004–1012.
19. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385–94.
20. Blackhall F, Kim DW, Besse B, Nokihara H, Han JY, Wilner KD et al. Patient-reported outcomes and quality of life in PROFILE 1007: a randomized trial of crizotinib compared with chemotherapy in previously treated patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014;9:1625–33.
21. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T et al; PROFILE 1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167–77.
22. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, Ramaswami G, Yang JC, Hughes B et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol* 2016;34:661–68.
23. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234–42.
24. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive (J-ALEX): a open label, randomized phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29–39.
25. Shaw AT, Kim TM, Crinó L, Gridelli C, Kiura K, Liu G et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomized, controlled, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:874–886.

3.4. Mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento es una de las opciones terapéuticas estudiadas en pacientes con CPCNP avanzado quienes no han progresado luego de 4 – 6 ciclos de una primera línea de quimioterapia con una dupla de platino, escala de desempeño 0-1 y sin toxicidad persistente al tratamiento previo¹, administrándose hasta evidencia de progresión de enfermedad, o toxicidad severa. También deben ser tomados en cuenta otros factores como la histología, la presencia de mutaciones y las preferencias del paciente. Existen dos estrategias de tratamiento de mantenimiento^{1,2}:

- Continuación del mantenimiento se refiere al uso de una de las drogas usadas en la primera línea y
- Cruce terapéutico, se refiere a la introducción de un fármaco no utilizado previamente.

El estudio PARAMOUNT fase III aleatorizado, evaluó la continuación de pemetrexed como mantenimiento, luego de 4 ciclos de quimioterapia con esta droga asociada a cisplatino, comparado a placebo en 539 pacientes con histología no escamosa, obteniendo un beneficio en la supervivencia libre de progresión (SLP) de 4,1 meses contra 2,8 meses³ y posteriormente se demostró también el beneficio en la supervivencia global (SG) de 13,9 meses contra 11 meses⁴. Los resultados de este gran estudio permitieron la recomendación de mantener pemetrexed luego de quimioterapia.

En el ensayo AVAPERL se comparó el mantenimiento con bevacizumab, asociado o no a pemetrexed, en pacientes con histología no escamosa, quienes habían recibido 4 ciclos de quimioterapia con cisplatino-pemetrexed-bevacizumab⁵, mostrando un beneficio en la SLP de 7,4 meses con pemetrexed-bevacizumab contra 3,7 meses con bevacizumab, sin embargo no hubo diferencias en la SG⁶.

El cruce terapéutico de mantenimiento, mostró un beneficio en la SLP y SG en dos estudios aleatorios fase III, utilizando pemetrexed para la histología no escamosa y erlotinib^{7,8}.

Ciuleanu y colaboradores reportaron, en los pacientes con histología no escamosa, un beneficio significativo de la SG de 15,5 meses vs 10,3 meses con el uso de pemetrexed comparado a placebo⁷. Las guías de ESMO⁹ recomiendan esta indicación y la NCCN¹⁰, agrega a la recomendación, otros parámetros como resultados negativos o desconocidos para ALK, ROS 1, ausencia de mutación EGFR y expresión PD-L1 <50%.

El estudio de erlotinib realizado por Cappuzzo y colaboradores⁸, mostró un beneficio en la SLP de los pacientes incluidos luego de estabilización al tratamiento de primera línea, motivo por el cual fue considerada su indicación inicial en mantenimiento, pero más recientemente ha sido descartada, por los resultados del estudio IUNO que no confirmó el beneficio del mantenimiento con erlotinib en la SG, en la SLP, respuestas objetivas y control de enfermedad en pacientes con ausencia de mutación EGFR¹¹.

Conclusiones

- El tratamiento de mantenimiento es una opción para algunos pacientes con respuesta tumoral o estabilización luego de quimioterapia de primera línea.
- El beneficio del mantenimiento con pemetrexed se ha observado solamente en tumores con histología no escamosa.
- La continuación de mantenimiento con pemetrexed se puede realizar en pacientes con histología no escamosa quienes tengan resultados negativos o desconocidos para ALK, ROS1, mutación EGFR y expresión PD-L1 desconocida o menor de 50%.
- Se recomienda mantener pemetrexed en pacientes con histología no escamosa, que no hayan progresado luego de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea con pemetrexed-cisplatino y posterior a la recuperación de la toxicidad ocasionada por este tratamiento.
- La continuación del mantenimiento con bevacizumab-pemetrexed, podría ser una opción en pacientes con histología no escamosa quienes tengan resultados negativos o desconocidos para ALK, ROS1, mutación EGFR y expresión PD-L1 desconocida o menor de 50%.
- La recomendación de cruce de mantenimiento con pemetrexed está basado en experiencia clínica y un estudio fase III.
- No debe utilizarse mantenimiento con erlotinib en pacientes con EGFR no mutado.

Referencias

1. Gridelli C, de Marinis F, Di Maio M, Ardizzoni A, Belani CP, Cappuzzo F et al. Maintenance treatment of advanced non-small-cell lung cancer: Results of an International Expert Panel Meeting of the Italian Association of Thoracic Oncology. *Lung Cancer*. 2012;76(3):269-279.
2. Hashemi-Sadraei N, Pennell NA. Advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): maintenance therapy for all?. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(4):478-490.
3. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P 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(3):247-255.
4. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2895-2902.
5. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-3011.

6. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V, Gervais R, Vikström A, Chouaid C et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014;25:1044–1052.
7. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-1440.
8. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenás S, Szczésna A, Juhász E et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(6):521-529.
9. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5):v1-v27.
10. NCCN Guidelines Version 3.2018. Non-Small Cell Lung Cancer. NSCL-3. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acceso: julio 2018.
11. Cícenas S, Geater SL, Petrov P, Hotko Y, Hooper G, Xia F, et al. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer*. 2016;102:30-37.

3.5. Seguimiento y evaluación de la respuesta

La evaluación de la respuesta posterior al tratamiento debe incluir la comparación de las imágenes iniciales y las de control, realizando una descripción objetiva del tamaño, ubicación o ausencia actual de la lesión, basados en los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST) como predictor de supervivencia en pacientes que reciben quimioterapia^{1,2}. Para pacientes que reciben inmunoterapia, se considera los criterios de evaluación de respuesta inmunomodificada (imRECIST)³.

Recomendaciones

- Evaluación de la respuesta después de dos o tres ciclos de quimioterapia usando la misma investigación radiográfica que inicialmente demostró lesiones tumorales (Recomendación I B).
- Seguimiento minucioso e individualizado, al menos, cada 6-12 semanas para permitir el inicio temprano de la terapia de segunda línea (Recomendación I B).
- El seguimiento con PET-CT no se recomienda habitualmente, debido a su alta sensibilidad y relativa baja especificidad (Recomendación I C).
- En pacientes que reciben inmunoterapia, se debe tomar en consideración la pseudoprogresión observada en los primeros tres meses para la evaluación de la respuesta (Recomendación I B).

Referencias

1. Schwartz LH, Litière S, De Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S et al. Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-37.
2. Toffart AC, Moro-Sibilot D, Couraud S, Merle P, Perol M, Girard N et al. Evaluation of RECIST in chemotherapy-treated lung cancer: the Pharmacogenoscan Study. *BMC Cancer*. 2014;14:989.
3. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S et al; on behalf of the RECIST Working Group. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152.

3.6. Terapia sistémica de segunda línea

Es necesario tomar en consideración la caracterización molecular del tumor, la terapia utilizada en primera línea, histología del tumor y el nivel de desempeño del paciente.

3.6.1. Pacientes EGFR y ALK negativos

Los resultados más recientes de estudios fase III han demostrado la superioridad de la inmunoterapia sobre la terapia citotóxica clásicamente empleada en este escenario, cuando ésta no ha sido empleada en primera línea. El estudio Check Mate 017¹ realizado en pacientes con CPCNP con histología escamosa, favoreció el uso de nivolumab a dosis de 3 mg/kg EV c/2 semanas con una mediana de

SG de 9,2 meses versus 6 meses para docetaxel en monoterapia a dosis de 75mg/m² cada 21 días (p<0,001) y con una tasa de SG a los 2 años de 23 vs 8% respectivamente².

De igual forma, en CPNCP de histología no escamosa, el estudio Check Mate 057³ arrojó una media de SG de 12,2 meses para nivolumab vs 9,4 meses para docetaxel a dosis ya establecidas (p=0,0015), con una tasa de SG a 2 años de 29 vs 16%. En base a los resultados del estudio fase I, KEYNOTE- 001⁴ el cual mostró una tasa de respuesta objetiva de 20% y media de SG de 12 meses con el uso de pembrolizumab, dichos resultados fueron corroborados en el KEYNOTE-010⁵, un estudio fase III en el cual se estudiaron pacientes con histología escamosa y no escamosa con niveles de PDL-1 positivo ($\geq 1\%$) y en donde se encontró un aumento en la SG para el grupo que recibió pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas en relación a docetaxel a dosis ya mencionadas, con una tasa de respuesta objetiva de 18 a 30% en pacientes con niveles de PDL-1 $\geq 1\%$ y 50% respectivamente, con un perfil de toxicidad favorable⁶ y por el cual pembrolizumab recibe la aprobación por parte de la FDA para su uso en segunda línea en pacientes con histología escamosa y no escamosa con expresión tumoral de PDL-1. Más recientemente, atezolizumab en el estudio OAK⁷ demostró superioridad en la mediana de SG de 13,8 meses contra docetaxel 9,6 meses (HR=0,73; IC 95%: 0,62-0,87; p=0,0003), independiente del tipo histológico, del nivel de expresión de PDL-1, con un buen perfil de seguridad y con duración de respuestas prolongadas.

En el caso de pacientes que progresan a una primera línea con pembrolizumab, existe el consenso que deben ir a un tratamiento sistémico con quimioterapia basada en cisplatino, antes de una segunda línea de quimioterapia que ha sido el tratamiento utilizado por años antes de la llegada de la inmunoterapia⁸. En el caso de no disponer de inmunoterapia, se debe continuar con una segunda línea de tratamiento citotóxico.

La aprobación de docetaxel en segunda línea en sujetos con buen nivel de desempeño, deriva de los resultados de dos estudios aleatorios donde se comparó su uso con ifosfamida y vinorelbine con una mejoría discreta en la sobrevida y paliación de síntomas, siendo la tasa de respuesta objetiva alrededor del 10% en ambos estudios^{9,10}. Otro esquema de segunda línea es el pemetrexed, quien ha demostrado beneficio en relación al docetaxel en tumores de histología no escamosa (SG mediana de 9,3 *versus* 8 meses, respectivamente; p=0,048), pero inferioridad en los tumores escamosos (SG mediana de 6,2 *versus* 7,4 meses, respectivamente; p=0,018), por lo que su uso debe restringirse al primer tipo de tumor¹¹.

Con el objetivo de disminuir los efectos adversos con la administración de docetaxel y en pacientes con menor nivel de desempeño, se estudió la equivalencia a dosis de 30-35 mg/m² D1+D8+D15 cada 28 días¹² siendo su eficacia corroborada por un meta análisis y con menor toxicidad¹³.

Existe evidencia comprobada del uso de antiangiogénicos asociados a taxanos en segunda línea de tratamiento con quimioterapia. El estudio RAVEL¹⁴, de diseño fase III, donde la combinación de ramucirumab y docetaxel fue superior a docetaxel (sobrevida mediana de 10,5 *versus* 9,1 meses; HR=0,86; p=0,023 y respuesta objetiva de 23 *versus* 14%; p<0,05). Nintedanib, (otro antiangiogénico) demostró superioridad en combinación con docetaxel vs docetaxel, con una sobrevida media de 12,6 *versus* 10,3 meses; HR=0,83; p=0,035, en el estudio LUME-lung 1¹⁵. De igual forma la combinación de paclitaxel y bevacizumab demostró superioridad al compararse con docetaxel en monoterapia en un estudio de fase III, con aumento de SLP (5,4 *versus* 3,9 meses, con HR=0,62; IC 95%: 0,44-0,87; p=0,006), con una tasa de respuesta objetiva de 22,5 *versus* 5,5%; p=0,006 y menor toxicidad hematológica, pero sin aumento de SG¹⁶.

Los TKi tienen lugar luego de la falla de inmunoterapia o a terapia citotóxica en segunda o tercera línea en pacientes sin mutación de EGFR. Los primeros estudios que demostraron beneficio en

términos de SG fueron el estudio BR.21 para erlotinib¹⁷ y el estudio ISSEL para gefitinib¹⁸, haciendo la salvedad que se compararon contra placebo. El estudio INTEREST comparo el uso de gefitinib vs docetaxel con resultados de no inferioridad¹⁹. Un estudio griego fase III comparo erlotinib vs pemetrexed demostrando su eficacia²⁰. Dos estudios, TAILOR y DELTA, buscan comparar la eficacia de erlotinib vs docetaxel, siendo superior para la quimioterapia en ambos casos^{21,22}. Es por ello que se prefiere el uso de los TKi, en una tercera o cuarta línea de tratamiento. En cuanto a la histología escamosa, el estudio Lux- lung 8 demostró superioridad en términos de SG del afatinib vs erlotinib (HR=0,81; IC95%: 0,69-0,95; p=0,0077), por lo que se prefiere en este subtipo histológico²³.

3.6.2. Pacientes con mutación EGFR

En pacientes tratados previamente con TKi al momento de la progresión, se debe realizar una rebiopsia o biopsia líquida de plasma u orina para detectar el DNA circulante, preferiblemente mediante PCR digital²⁴ en los casos seleccionados, a fin de descartar la presencia de mutación secundaria T790M en el exón 20 de EGFR, la cual se presenta hasta en un 60% de los casos²⁵ y en donde el tratamiento recomendable es a base de osimertinib a dosis de 80 mg vía oral diario, ya que su eficacia ha sido demostrada en un estudio fase I que arrojó una tasa de respuesta objetiva del 61% y una media de SLP de 9,6 meses²⁶. El estudio AURA-3 (fase III), recientemente estableció la superioridad del osimertinib al compararse con quimioterapia tipo pemetrexed y carboplatino con una media de SLP de 10,1 versus 4,4 meses (HR=0,30; IC95%: 0,23-0,41; p<0,001) y una tasa de respuesta objetiva de 71% vs 31% (p<0,001), e incluso demostró beneficio en el caso de metástasis en SNC con una SLP de 8,5 versus 4,2 meses (HR=0,32; IC95%: 0,21-0,49)²⁷.

En la actualidad no existe un beneficio comprobado del uso de inmunoterapia en términos de SG en pacientes EGFR mutados en segunda línea de acuerdo a meta análisis publicado en el año 2017²⁸ y un estudio de análisis retrospectivo²⁹. Se encuentran también resultados positivos en la combinación de bevacizumab y erlotinib en la mutación de EGFR, por lo que se recomienda su uso en este escenario.

3.6.3. Paciente ALK positivos

Un estudio fase III mostró que el uso de cetirinib en pacientes previamente tratados con crizotinib una tasa de respuesta objetiva del 39,1% y de control de la enfermedad en 76,5%³⁰. También se ha encontrado actividad para alectinib y brigatinib posterior a la falla con crizotinib, siendo necesarios estudios para establecer tanto las dosis adecuadas como su beneficio. En el caso de que no se dispongan de inhibidor ALK de segunda o tercera generación, se recomienda terapia citotóxica basada en pemetrexed de acuerdo a datos retrospectivos de actividad en este contexto³¹.

En la actualidad no existen recomendaciones en segunda línea para pacientes con translocaciones de ROS-1, RET y TRK, mutaciones de BRAF, alteraciones de MET ni mutación o amplificación de HER-2.

Conclusiones

Pacientes EGFR y ALK negativos

- Si no recibieron anti PDL-1, se recomienda: Nivolumab o Atezolizumab. Si es PDL-1 positivo utilizar pembrolizumab.
- Si fallaron a inmunoterapia o a quimioterapia basada en platinos: Pemetrexed en histología no escamosa, docetaxel preferiblemente asociado a ramucirumab o a nintedanib (solo en el caso de ADC).
- Si el paciente no tiene buen desempeño, puede utilizarse docetaxel semanal.

- En caso de no disponer de inmunoterapia se considera el uso de paclitaxel asociado a bevacizumab, o TKi como erlotinib, gefitinib o afatinib (solo en el caso de histología escamosa).

Pacientes con mutación EGFR

- Rebiopsia para determinar mutación T790M. Si está presente, utilizar osimertinib. De no disponerse se prefiere el uso de bevacizumab asociado a erlotinib.

Paciente ALK positivos

- Uso de cetirininib. No hay consenso para el uso de inhibidores ALK de segunda y tercera línea. De no tener acceso a ellos, se puede utilizar quimioterapia basada en pemetrexed.
- No existen recomendaciones actuales para otras alteraciones moleculares, deberemos esperar los resultados de estudios que se encuentran en diferentes fases de su realización.

Referencias

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-35
2. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L, Ready N, Steins M, Felip E et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl; abstr 9025).
3. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready N et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373:1627-39.
4. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian A, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2018- 28.
5. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1540-50.
6. Garon EB, Herbst RS, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab vs docetaxel for previously treated advanced NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS) 1%-49%: Results from KEYNOTE-010. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl; abstr 9024).
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
8. NCCN Guidelines Version 4.2018. Non-Small Cell Lung Cancer. NSCL-4. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Acceso mayo 2018.
9. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
10. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(12):2354-62.
11. Scagliotti G, Hanna N, Fossella FV, Sugarman K, Blatter J, Peterson P et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist*. 2009;14:3253-263.
12. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, Lautenschlaeger C, Hans K, Schmidt EW et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8389-95.
13. Di Maio M, Perrone F, Chiodini P, Gallo C, Camps C, Schuette W et al. Individual patient data meta-analysis of docetaxel administered once every 3 weeks compared with once every week second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1377-82.
14. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384:665-73.
15. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):143-55.
16. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O, Le Moulec S, Barlesi F, Zalcman G et al. Weekly paclitaxel plus bevacizumab versus docetaxel as second or third-line treatment in advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase III study IFCT-1103 ULTIMATE. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (suppl; abstr 9035).
17. Shepherd F, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Huat Tan E, Hirsh V, Thongprasert S et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:123-32.
18. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*. 2005;366(9496):1527-37.
19. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372:1809-818.
20. Karampeazis A, Voutsina A, Souglakos P, Kentepozidis N, Giassas S, Christofillakis C et al. Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer: A Hellenic Oncology Research Group (HORG) Randomized Phase 3 Study. *Cancer* 2013;119:2754-64.

21. Garassino MC, Martelli O, Brogginì M, Farina G, Veronese S, Rulli E et al. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):981-88.
22. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J Clin Oncol.* 2014 20;32(18):1902-908.
23. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907.
24. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrence R, Paweletz CP, Cantarini M, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:3375-3382.
25. Yu H, Arcila ME, Rekhtman N, Sima C, Zakowski M, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2240-47.
26. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard, Ohe Y, Ramalingam SS et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1689-99.
27. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
28. Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint inhibitors in metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):403-407.
29. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res.* 2016;22(18):4585-93.
30. G. Scagliotti G, T.M. Kim TM, L. Crinò L, G. Liu G, C. Gridelli C, S. Novello S, et al. Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study. *Ann Oncol.* 2016;27 (Supplement 6): 552-87.
31. Camidge DR, Kono SA, Lu X, Okuyama S, Barón AE, Oton AB, et al. Anaplastic lymphoma kinase gene rearrangements in non-small cell lung cancer are associated with prolonged progression-free survival on pemetrexed. *J Thorac Oncol.* 2011;6(4):774-780

4. Radioterapia en enfermedad metastásica

En enfermedad metastásica, el uso de la RT externa es de utilidad tanto para el manejo paliativo de soporte como de emergencia en las diferentes situaciones clínicas que complican frecuentemente la evolución del CPCNP, tales como: síndrome de vena cava superior (SVCS), obstrucción de bronquio principal, hemoptisis, metástasis ósea dolorosa, síndrome de compresión medular (SCM) e infiltración secundaria del sistema nervioso central (MT cerebral) ^{1,2}.

Obstrucción de bronquio principal

Para el tratamiento paliativo de la obstrucción de bronquio principal, se administra a través de un catéter colocado en contacto con la lesión por fibrobroncoscopia, utilizando una fuente de ¹⁹²Ir una dosis de 18Gy dividida en 3 fracciones, con intervalos de 4 a 7 días³.

Tumor en vértice pulmonar

Los tumores de Pancoast o del "surco superior" invaden las estructuras de la pared torácica: arcos costales superiores o su periostio, raíces podálicas del plexo braquial, parte de la cadena simpática cercana al vértice torácico y/o los vasos subclavios. Se tratan convencionalmente con dosis de 30Gy en 10 sesiones⁴.

Síndrome de vena cava superior (SVCS)

La RT está indicada en pacientes que presenten esta emergencia oncológica que no hayan sido irradiados previamente. Se utilizan de forma tradicional diferentes esquemas de fraccionamiento, con dosis que

pueden ser de 30 Gy administrados en 10 sesiones o incluso la aplicación de una dosis única de 8 Gy. El tratamiento radioterápico presenta mejoría clínica en el 70 % de los SVCS producidos por CPCNP. En caso de no existir confirmación histológica, debe administrarse una dosis máxima de 12Gy divididos en 3 o 4 fracciones para evitar la instauración de cambios histológicos asociados a necrosis que puedan dificultar la interpretación de la muestra al momento de ser evaluada por el patólogo². Una vez aplicado el tratamiento de emergencia, la biopsia debe ser realizada en un período no mayor de cinco días.

Metástasis cerebral

La radiación se administra con la intención de mejorar la función neurológica, debiendo administrarse a todo el encéfalo para tratar posibles lesiones microscópicas. Habitualmente se administran 10 sesiones de 3 Gy o 5 sesiones de 4 Gy. No se recomienda utilizar fraccionamientos mayores debido al aumento de las complicaciones agudas y los daños cognitivos asociados.

El alivio de los síntomas neurológicos se observa en la mayoría de los pacientes (rango del 70 % al 90 %) y la supervivencia media que se alcanza es de 3 a 6 meses, diversos estudios sin embargo han demostrado el aumento de la supervivencia hasta 14 meses⁵. Durante la irradiación es necesario mantener el tratamiento con esteroides ya que puede producirse aumento del edema cerebral bruscamente y debe limitarse el uso de anticonvulsivantes sólo a los casos donde se presente este síntoma⁶.

Las MT cerebrales únicas merecen especial consideración, a pesar de su baja incidencia, pueden ser abordadas de diferentes maneras. La decisión de elegir entre cirugía, radiocirugía y braquiterapia intersticial se toma en función del tamaño de la lesión y de la localización de la misma. La radiocirugía es un tratamiento muy utilizado en la actualidad y es la técnica de elección en las lesiones localizadas en la zona central cerebral. Se utiliza en pacientes con buen ECOG, con menos de 3-4 metástasis observadas utilizando RM con contraste, y si estas son menores de 35 mm y están separadas suficientemente del quiasma óptico y del tallo cerebral. En la mayoría de las ocasiones se administra como una sobreimpresión sobre el volumen tumoral, tras una irradiación holocraneana convencional. La dosis administrada en las distintas instituciones se encuentra alrededor de los 16 Gy (se puede llegar a 29 Gy con radiocirugía exclusivamente) con una respuesta de, aproximadamente, el 90 %⁵⁻⁷.

Hemoptisis

Se ha descrito la RT como una de las posibles terapias paliativas para el sangrado en una amplia gama de tumores, entre ellos los pulmonares. Actualmente solo se utiliza cuando se han agotado el resto de las opciones terapéuticas, con dosis que suelen ser más altas que en el fraccionamiento convencional, siendo los esquemas más frecuentes: una dosis única de 8 a 10 Gy, 5 Gy por 3 fracciones o 4 Gy por 5 fracciones. El tratamiento se puede administrar mediante RT externa o BQT de alta tasa de dosis².

Metástasis óseas dolorosas

El CPCNP se asocia muy frecuentemente a la presencia de infiltración ósea secundaria. El dolor es el síntoma más frecuente de presentación, aunque a veces se establece el diagnóstico por una fractura patológica. La RT es el tratamiento paliativo de elección para metástasis óseas dolorosas sin riesgo de fractura a corto plazo. Se combina con el tratamiento quirúrgico cuando la fractura es inminente o ya se ha producido. El tratamiento con RT externa consigue un alivio del dolor en el 80% a 90 % de los casos. Se administra sobre el hueso afectado con unos márgenes variables en función de la localización⁸. Diversos estudios han analizado distintos esquemas de tratamiento (15 fracciones de 2,5 Gy, 10 fracciones de 3 Gy, 5 fracciones de 4 Gy, 4 fracciones de 5 Gy y dosis única de 8 – 10Gy).

No existen diferencias significativas en el control del dolor, aunque parece que a largo plazo los esquemas de tratamientos prolongados son más efectivos⁹.

Síndrome de compresión medular (SCM)

El SCM representa una emergencia oncológica real, ya que al producirse existe un periodo limitado en el que puede brindarse una alternativa terapéutica efectiva. Esto es debido a que, al no existir plasticidad neural, las alteraciones que se producen por este síndrome, pasadas las 24 horas son irreversibles y pueden producir invalidez permanente (paraplejía o cuadriplejía). La RT debe ser administrada de forma inmediata, en combinación con esteroides. La dosis estándar es de 30Gy en 10 fracciones o de 20Gy en 5 sesiones¹⁰⁻¹³.

Conclusiones

1. En enfermedad metastásica, el manejo oportuno con RT de las emergencias oncológicas logra el control de síntomas en corto tiempo.
2. El tratamiento con RT paliativa no mejora de forma significativa la supervivencia de los pacientes.

Referencias

1. Christian E, Adamietz IA, Willich N, Schäfer U, Mücke O; German Working Group Palliative Radiotherapy; German Society for Radiation Oncology (DEGRO). Radiotherapy in oncological emergencies-final results of a pattern of care study in Germany, Austria and Switzerland. *Acta Oncol*. 2008;47(1):81-89.
2. Donato V, Bonfili P, Bulzonetti N, Santarelli M, Osti MF, Tombolini V et al. Radiation therapy for oncological emergencies. *Anticancer Res*. 2001;21(3C):2219-24.
3. Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of lung cancer – a valuable solution. *J Contemp Brachytherapy*. 2015;7(4): 297–311.
4. Lutz S, Chow E, Hartsell W, Kanski A. A Review of Hypofractionated Palliative Radiotherapy. *Cancer*. 2007;109:1462-70.
5. Lock M, Chow E, Pond GR, Do V, Danjoux C, Dinniwell R et al. Prognostic factors in brain metastases: can we determine patients who do not benefit from whole-brain radiotherapy?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16:332-38.
6. Tsao MN, Lloyd NS, Wong RK, Rakovitch E, Chow E, Laperriere N; Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(4):256-73.
7. Portaluri M, Bambace S, Giuliano G, Di Paola L, Gianicolo ME, Distante S, Casciaro S. Fractionations in radiotherapy of brain metastases. *Tumori*. 2004;90:80-85.
8. Roos DE, Fisher RJ. Radiotherapy for painful bone metastases: an overview of the overviews. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15:342-44.
9. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH et al. Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol*. 2005;75:54-63.
10. Rades D, Dunst J, Schild SE. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer*. 2008;112:157-61.
11. Rades D, Stalpers LJ, Veninga T, Schulte R, Hoskin PJ, Obralic N, et al. Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol*. 2005;23:3366-75.
12. Hernanz de Lucas R, Montero LA, Rodríguez Miranda B, Venegas de L'Hotellerie MJ. Spinal cord compression in the emergency department: using a diagnostic-therapeutic algorithm. *Emergencias* 2010;22:120-24.
13. Nieder C, Grosu AL, Andratschke NH, Molls M. Update of human spinal cord reirradiation tolerance based on additional from 38 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;5:1446-49.

5. Enfermedad oligometastásica y derrame pleural maligno

Enfermedad oligometastásica

El término “oligometástasis” se refiere a un número limitado de metástasis, aunque no hay consenso sobre la definición de “limitado”, ya que algunos grupos proponen hasta tres, otros hasta de cinco lesiones y otros limitan el número de órganos en los que están presentes estas metástasis¹.

El creciente interés en oligometástasis se basa en el concepto que el control de la enfermedad a largo plazo, o incluso la curación que se puede lograr en algunos subgrupos de estos pacientes. Pueden ser sincrónicas (cuando se diagnostican dentro de 1 mes antes o después de la identificación del tumor primario) o metacrónica (cuando aparecen después del tratamiento del tumor primario)¹.

La biología y el pronóstico relacionados con las oligometástasis sincrónicas y metacrónicas pueden diferir. En pacientes que reciben terapia sistémica, el término oligoprogresión también se puede aplicar en el caso de la progresión clonal de un número limitado de lesiones metastásicas, cuando todas las otras lesiones permanecen estables².

Los pacientes en estadio IV con una a tres metástasis sincrónicas en el diagnóstico pueden experimentar una supervivencia sin enfermedad a largo plazo después de la terapia sistémica y el tratamiento local radical con dosis alta de radioterapia o cirugía (Recomendación III B)³.

Derrame pleural maligno

El cáncer de pulmón es el primer tumor más común con metástasis a pleura, seguido del cáncer de mama, siendo causante del 50-65% de todos los derrames pleurales malignos (DPM)⁴. La colección pleural en un paciente con diagnóstico de CPCNP siempre hace sospechar de progresión y el adecuado manejo del mismo implica la realización de toracentesis con la solicitud de bloque celular, sin olvidar del procesamiento citológico, citomorfológico, cultivo y ADA (adenosín deaminasa) respectivo para establecer diagnósticos diferenciales con procesos infecciosos^{5,6}. Además, debe ir acompañado de biopsia de pleural por aguja de Abrams o toracosopia, esta última con corte congelado de la pleura con la finalidad de proceder bajo diagnóstico a pleurodesis durante el mismo acto quirúrgico⁶⁻⁸.

El tratamiento clave del DPM está determinado por múltiples factores como la presencia de síntomas, el estado general del paciente, el tipo de tumor primario y su respuesta a la terapia sistémica, así como el grado de reexpansión pulmonar. La pleurodesis, procedimiento ideal sugerido en el derrame pleural maligno, consiste en la aposición permanente entre la pleura parietal y visceral; puede realizarse después una toracentesis evacuadora e incluso repetirse hasta 3 veces por paciente y por hemitorax hasta comprobar adecuada adherencia pleural^{9,10}.

Las opciones terapéuticas incluyen: observación posdrenaje, sugiriendo tratamiento con quimioterapia por progresión, drenajes pleurales seriados (máximo dos para evitar infección), colocación de toracostomía con sistema de drenaje pleural o colocación de catéter intrapleural y uso de sustancias esclerosantes, para producir pleurodesis y toracosopia^{11,12}.

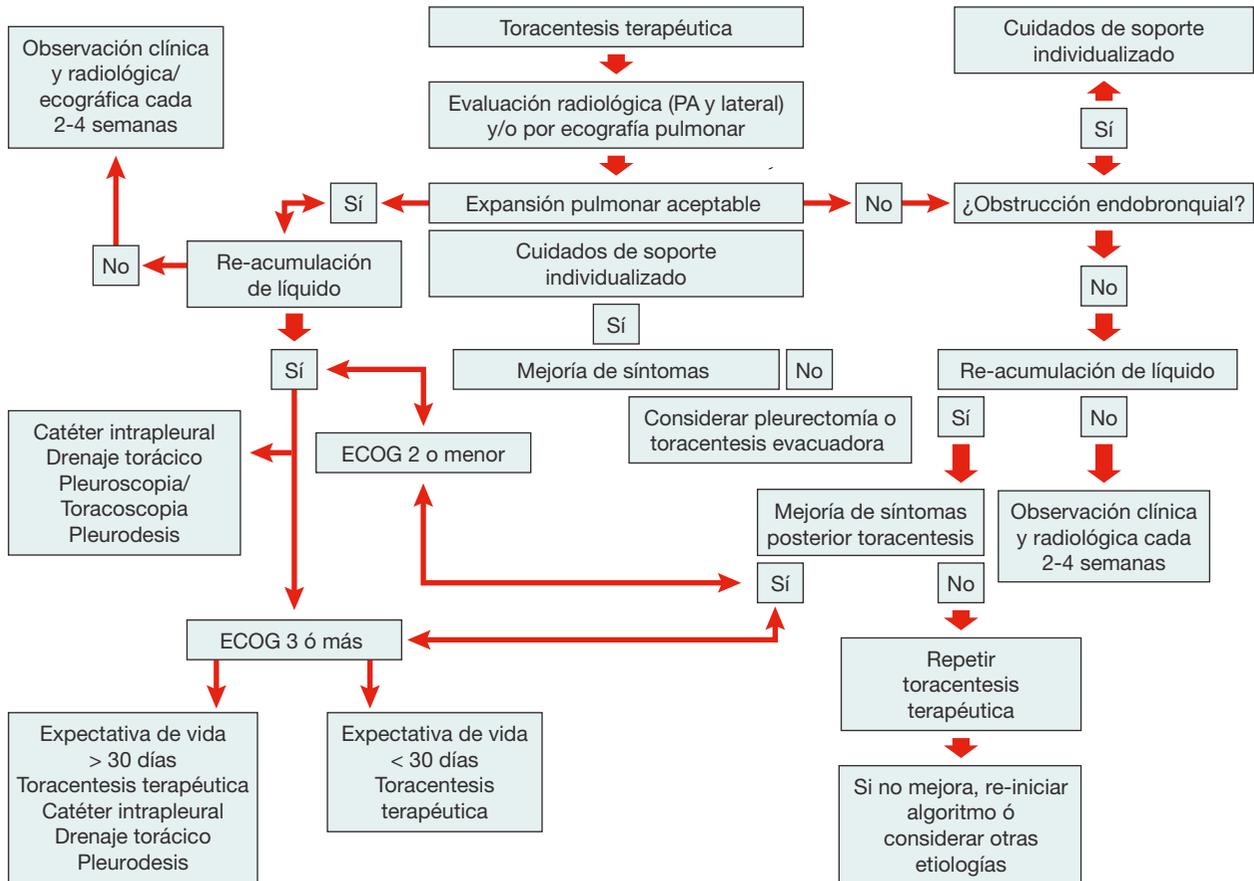
Los criterios para realización de pleurodesis incluyen¹³⁻¹⁵.

- DPM histológicamente comprobado y DPM recidivado.
- Expansión pulmonar completa: ausencia de atelectasias que impidan la expansión pulmonar completa (contacto entre pleura visceral y parietal).

- Evacuación total del derrame a través del drenaje pleural elegido.
- Ausencia de signos de infección.

La figura 2.1 resume el algoritmo para el abordaje del derrame pleural maligno.

Figura 2.1 • Algoritmo para el abordaje del derrame pleural maligno



ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Escala de medición de calidad de vida en paciente oncológico. Adaptación del abordaje multidisciplinario del Centro Médico Anderson (MD Anderson Center) y la Universidad de Texas. La observación del derrame pleural se recomienda diariamente y preferiblemente por ecografía pulmonar. Algunos autores recomiendan al menos 1-2 semanas para considerar procedimientos descritos en el algoritmo, incluyendo pleurodesis.

Conclusiones

Inherente a la condición de enfermedad oligometastática es la noción de que el paciente puede ser curado y tener una larga supervivencia luego del tratamiento intensivo. Además, en la medida que avance el conocimiento de la enfermedad oligometastática, deben aparecer factores de predicción y pronóstico más confiables que contribuyan a la selección del paciente apropiado para este abordaje.

Ya que la evidencia disponible hasta el momento consiste de estudios pequeños y análisis retrospectivos solo aportan débiles conclusiones en seleccionar a los pacientes que potencialmente se beneficiarían más y cuáles serían los regímenes de tratamiento más efectivos.

Por demás, es necesario tener en cuenta que este grupo heterogéneo de paciente está en crecimiento en virtud de la adopción de las nuevas estrategias terapéuticas, la mejoría en los ensayos de caracterización molecular y por el incremento en el número de pacientes supervivientes.

Referencias

1. Palma DA, Salama JK, Lo SS, Senan S, Treasure T, Govindan R et al. The oligometastatic state - separating truth from wishful thinking. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):549-57.
2. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
3. Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U et al. An individual patient data metaanalysis of outcomes and prognostic factors after treatment of oligometastatic non-smallcell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(5):346-55.
4. Jekunen AP. Role of rebiopsy in relapsed non-small cell lung cancer for directing oncology treatments. *J Oncol*. 2015; 2015: 809835. doi: 10.1155/2015/809835.
5. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Gaj M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.
6. Penz E, Watt KN, Hergott CA, Rahman NM, Psallidas I. Management of malignant pleural effusion: challenges and solutions. *Cancer Manag Res*. 2017;9:229-241.
7. Walker S, Bibby AC, Maskell NA. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(2):105-114.
8. Abrão FC, Abreu IR, Cavalcanti MG, Pompa-Filho JF. Use of indwelling pleural catheters for the definitive treatment of malignant pleural effusion. *J Bras Pneumol*. 2017;43(1):14-17.
9. Liu C, Qian Q, Geng S, Sun W, Shi Y. Palliative treatment of malignant pleural effusion. *Cancer Transl Med* 2015;1(4):131-36.
10. Hu CP. Interpretation of expert consensus 2014 on diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *J Transl Int Med*. 2015;3(1):1-2.
11. Hsia D, Musani AI. Management of malignant pleural effusions. *Curr Respir Care Rep* 2012;1:73-81.
12. De Andrade F. The role of indwelling pleural catheter in management of malignant pleural effusion: A creative new technique for an old method. *Lung India*. 2015;32(1):81-82.
13. Villena V, Cases E, Fernández A, De Pablo Gafas A, Pérez E, Porcel JM et al. Recommendations of Diagnosis and Treatment of Pleural Effusion. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(6):235-49.
14. Xia H, Wang XJ, Zhou Q, Shi HZ, Tong ZH. Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87060.
15. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010 ;65 Suppl 2:ii32-40.

Intervenciones de soporte

Contenido

3.1. Consideraciones especiales sobre la función respiratoria en CPCNP	71
a. Rehabilitación respiratoria (RR) en estadios tempranos	72
b. Rehabilitación respiratoria en enfermedad avanzada o metastásica	72
c. Cambios en la función pulmonar en pacientes que reciben quimioterapia	74
d. Efectos pulmonares de las terapias dirigidas e inmunoterapia.....	74
e. Evaluación respiratoria del paciente planificado para radioterapia torácica	75
3.2. Aspectos nutricionales	77
3.3. Cuidados paliativos	88
3.4. Apoyo psicológico integral al paciente con cáncer de pulmón.....	100
3.5. Soporte al final de la vida	104

Introducción

Las intervenciones de soporte son estrategias que tienen como objetivo la mejora de los síntomas a través de un cuidado total, activo y continuado cubriendo las necesidades físicas, psicológicas/emocionales, sociales y espirituales del paciente oncológico y engloban todas las estrategias encaminadas a la prevención y/o tratamiento de las complicaciones del cáncer y de los efectos adversos de la terapia antineoplásica. Entre sus objetivos se encuentran desde la mejora en la calidad de vida, la comprensión y actitud ante la enfermedad, reducción de riesgos, minimización de sus secuelas y la prevención de suspensiones de tratamientos eficaces por efectos adversos graves, redundando todo ello en la mejora de las condiciones generales y resultados clínicos. Por supuesto, aunque dirigidas primordialmente al paciente, también implican la participación activa de familiares cercanos o cuidador.

En diversos estudios se ha podido comprobar que este tipo de estrategia rinde claros beneficios a los pacientes y sus familias no solo por el control de ciertos síntomas, sino porque mejoran la calidad de vida y el estado de ánimo de forma significativa.

Siendo un área sumamente extensa, se han escogido los cinco temas mencionados en el título por considerarlos como los más relevantes y de mayor interés práctico.

3.1. Consideraciones especiales sobre la función respiratoria en CPCNP

La evaluación y vigilancia de la función pulmonar en los pacientes con CPCNP es fundamental, ya que valores reducidos de FEV₁ y DLCO se comportan como factores predictivos negativos independientes en la sobrevida global¹, afectando la respuesta a las diferentes modalidades de tratamiento planificadas como quimioterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia y radioterapia. Por otro lado, es importante enfatizar que estas modalidades de tratamiento, así como la presencia de comorbilidades como EPOC, fibrosis pulmonar y la influencia de diversos factores como edad, genética, estado funcional, cirugía de resección pulmonar y las relacionadas al tumor *per se* (localización y extensión) influyen directamente en la función respiratoria²⁻⁴, pudiendo deteriorarla a corto o largo plazo.

Dada las aseveraciones anteriores, las consideraciones especiales dirigidas al cuidado de la función y/o rehabilitación respiratoria no deben ser desplazadas ni reemplazadas en el manejo multidisciplinario de los pacientes con CPCNP en vista que han demostrado una repercusión positiva en su sobrevida y calidad de vida. Brevemente se hace una breve descripción de los siguientes puntos:

- a. Rehabilitación respiratoria (RR) en estadios tempranos.
- b. Rehabilitación respiratoria en enfermedad avanzada o metastásica.
- c. Cambios en la función pulmonar en pacientes que reciben quimioterapia.
- d. Efectos pulmonares de las terapias dirigidas e inmunoterapia.
- e. Evaluación respiratoria del paciente planificado para radioterapia torácica.

a. Rehabilitación respiratoria (RR) en estadios tempranos

La RR es un programa multidisciplinario diseñado para aumentar la tolerancia al ejercicio, el estado funcional, la calidad de vida y reducción de síntomas como tos y disnea. Basado en estos objetivos, la incorporación de ejercicios de entrenamiento para fortalecimiento muscular, intervención psicosocial y modificación de estilos de vida son puntos clave para la ejecución del plan donde el paciente interactúe con él mismo y su entorno⁵. La efectividad de estos programas ha sido ampliamente documentada en pacientes con EPOC y progresivamente se ha incorporado en diferentes entidades clínicas como el CPCNP (asociados o no a EPOC), motivado al incremento de la morbilidad y mortalidad, donde una gran proporción de pacientes sometidos a quimioterapia, radioterapia o cirugía de resección ha presentado complicaciones a largo plazo^{6,7}.

En líneas generales, los equipos de rehabilitación respiratoria deben estar integrados por el neumólogo, psicólogo, nutricionista, especialista cardiopulmonar y fisioterapeuta. Los programas deben incluir como mínimo 12 sesiones con entrenamiento de fuerza y resistencia, al menos 2 o 3 veces por semana y la duración dependerá de la tolerancia del paciente. Deben realizarse pruebas basales tales como funcionalismo pulmonar y la caminata de 6 minutos (C6M). Otros estudios incluyen electrocardiograma, ecocardiograma y prueba de esfuerzo, lo cual dependerá de la evaluación inicial⁸.

La prueba de caminata de 6 minutos, es una prueba sencilla y no invasiva en la que se puede medir la tolerancia al esfuerzo según la distancia recorrida y evalúa parámetros vitales como presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno cada minuto recorrido. Durante su ejecución, se le muestra al paciente una escala sencilla de disnea denominada Escala de Borg y se toman en cuenta síntomas adicionales como claudicación, dolor torácico, mareos, los cuales pueden ser motivos para detener la prueba y en algunos casos se requerirá de oxígeno suplementario. Las contraindicaciones absolutas son cardiopatía isquémica como angina inestable o infarto del miocardio un mes previo y las relativas son frecuencia cardíaca mayor a 120 lpm, presión arterial sistólica mayor a 180 mmHg o presión arterial diastólica mayor a 100 mmHg y discapacidad que involucre los miembros inferiores. Una prueba de caminata a los 6 minutos mayor o igual a 350 metros se considera buena tolerancia al esfuerzo⁹.

Tales consideraciones son de gran interés para la comunidad científica lo que ha permitido el desarrollo de estrategias personalizadas con buenos resultados. La figura 3.1 resume las características y recomendaciones de los programas de RR en la enfermedad temprana.

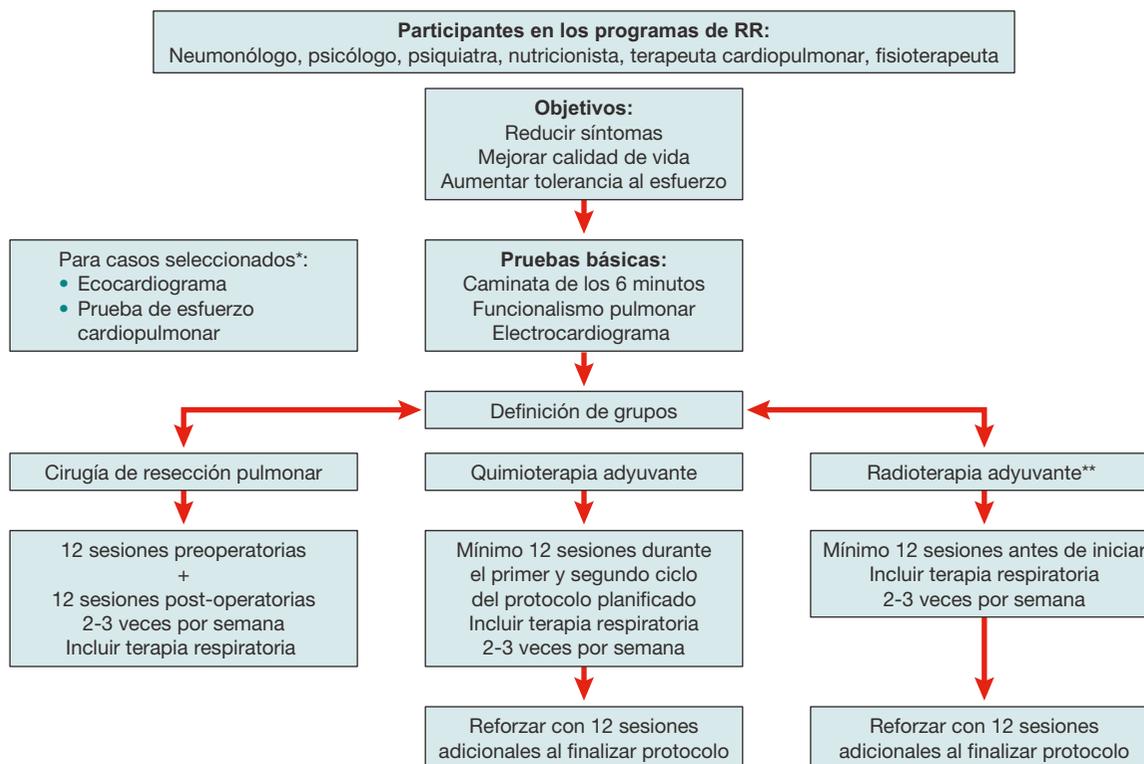
b. Rehabilitación respiratoria en enfermedad avanzada o metastásica

La disnea y la fatiga muscular son síntomas bastantes frecuentes en los estadios avanzados de la enfermedad, lo cual influye negativamente en la calidad de vida, el estado funcional y la realización de actividades diarias^{2,10}. Adicionalmente, una vez realizado el diagnóstico el deterioro funcional respiratorio es común y de instalación rápida, por lo que resulta imprescindible evaluar objetivamente los volúmenes y capacidades pulmonares, así como los cambios fisiológicos, fisiopatológicos y psicológicos observados en estos pacientes¹¹. Se ha demostrado que la condición física es un factor predictor independiente de supervivencia en este grupo y usualmente se acompaña de ansiedad y depresión, entidades que pueden empeorar el pronóstico^{12,13}.

Las diferentes estrategias de la RR deben incluir y no están limitadas, al tratamiento de la disnea, tolerancia al ejercicio, fortalecimiento muscular, mejorar el intercambio gaseoso, desarrollo de herramientas para manejo propio, técnicas de aclaramiento pulmonar y terapia con oxígeno^{3,14}.

La figura 3.2 resume las características de los programas de RR en este grupo.

Figura 3.1 • Características de los programas de RR en enfermedad temprana en CPCNP

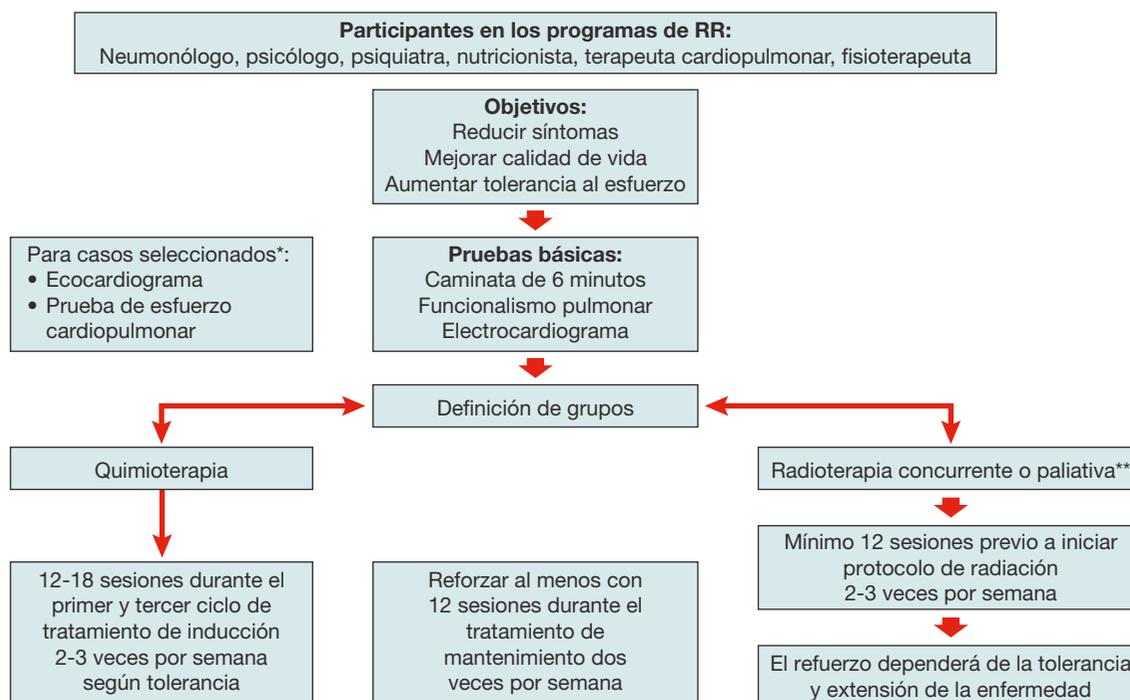


* Los casos seleccionados incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular y baja reserva pulmonar.

** Se recomienda reprogramación de terapias incluso a los 12 meses de haber cumplido protocolo.

Autor: Mirvi Molea Pernía, médico internista-neumólogo clínico e intervencionista. Basado en las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y adaptado según la evidencia en pacientes con cáncer de pulmón sometidos a cirugía de resección pulmonar.

Figura 3.2 • Características de los programas de RR en enfermedad avanzada en CPCNP



* Los casos seleccionados incluyen pacientes con enfermedad cardíaca y baja reserva pulmonar.

** Se recomienda reprogramación de terapias incluso a los 12 meses de haber cumplido protocolo.

Autor: Mirvi Molea Pernía, médico internista-neumólogo clínico e intervencionista. Basado en las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y adaptado según la evidencia en pacientes con cáncer de pulmón en quimioterapia y radioterapia.

c. Cambios en la función pulmonar en pacientes que reciben quimioterapia

Los pacientes que reciben quimioterapia usualmente modifican su función pulmonar durante el tratamiento, determinado por un aumento en el VEF1 y capacidad vital forzada (CVF) y disminución del DLCO¹⁵. Las toxicidades pulmonares pueden estar presentes en un 10-20% de los casos, asociándose a dosis altas de los fármacos o concurrencia con radioterapia y han sido documentadas por múltiples drogas citotóxicas¹⁶.

La mayoría de los estudios se han centrado en regímenes basados en dupletas de cisplatino, la gemcitabina, pemetrexed y los taxanos, tanto en terapia adyuvante como neoadyuvante, destacando que los cambios evidenciados en el VEF1 y CVF no se relacionan directamente con el riesgo a complicaciones respiratorias y pueden no tener relevancia clínica, mientras que el DLCO se considera un indicador de riesgo, debido a que expresa la integridad de la membrana alvéolo-capilar y por lo tanto el intercambio gaseoso^{17,18}. De tal manera que resulta de gran importancia la evaluación pulmonar completa especializada que incluya la prueba del DLCO antes de iniciar y al completar las terapias de inducción indicadas en los pacientes con CPCNP¹⁸.

d. Efectos pulmonares de las terapias dirigidas e inmunoterapia

El advenimiento en el conocimiento de diferentes mutaciones presentes en CPCNP ha permitido ampliamente el uso de las terapias dirigidas. Los anticuerpos monoclonales anti-EGFR como el cetuximab, los inhibidores de angiogénesis como el bevacizumab, los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) y de linfoma anaplásico quinasa (ALK) generalmente son bien tolerados y no demuestran los efectos adversos frecuentemente observados con las drogas citotóxicas¹⁹.

Sin embargo, las toxicidades pulmonares descritas como las enfermedades intersticiales o neumonitis (considerada grado 3-4), hemoptisis, embolismo pulmonar, broncoespasmo y síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS) pueden alcanzar un índice de mortalidad de hasta 3,8% si no son abordadas a tiempo^{20,21}. Algunos pacientes son asintomáticos, pero la presencia de tos, disnea, fiebre e hipoxemia con hallazgos radiológicos sugestivos de compromiso intersticial suelen determinar enfermedad fulminante incluso en el 41,7% de los casos²². Por lo tanto, el manejo de las toxicidades pulmonares debe ser con carácter multidisciplinario e individualizado dependiendo de la severidad y los tratamientos disponibles e incluye la suspensión del fármaco y uso de corticosteroides sistémicos.

Por otro lado, la inmunoterapia es considerada un tratamiento de alta seguridad, aunque la aparición de efectos adversos pulmonares es consecuencia de la estimulación del sistema inmunológico²³. La neumonitis puede ser fatal en algunos casos, observándose episodios de disnea, dolor torácico o cambios en la tomografía computarizada de tórax y ha sido descrita en los agentes anti PD-1 como el nivolumab y pembrolizumab y los anti PD-L1 como el atezolizumab, por lo que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno minimizan la probabilidad de alteraciones a largo plazo^{23,24}.

Un dato importante a considerar es que el uso de corticosteroides sistémicos en dosis no menores de prednisona 10 mg, se asocia a una baja respuesta en la inmunoterapia, por lo cual el uso de los mismos dependerá de la gravedad de la toxicidad en aras de la relación riesgo-beneficio²⁵.

Adicionalmente, destacamos el término "pseudoprogresión" observado en pacientes que reciben inmunoterapia, lo cual no es más que el crecimiento del diámetro tumoral que puede observarse hasta los primeros tres meses del inicio de la terapia y no es más que la expresión de una favorable respuesta al tratamiento, pero que, según la ubicación de la lesión, puede producir atelectasias obstructivas o síndrome de vena cava superior, siendo de gran importancia su diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno^{26,27}.

e. Evaluación respiratoria del paciente planificado para radioterapia torácica

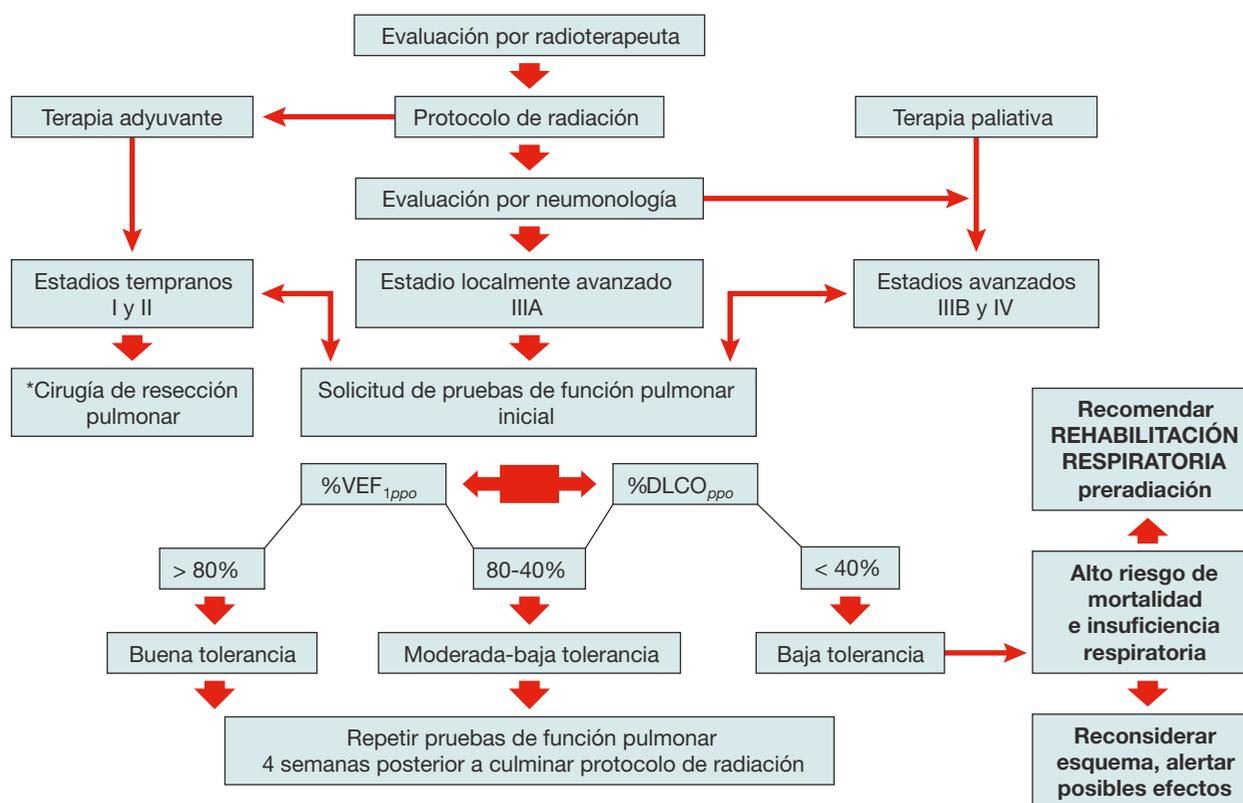
Los cambios en la función pulmonar de pacientes con CPCNP en estadios tempranos o localmente avanzados que reciben adyuvancia con radioterapia y quimioterapia, así como en estadios avanzados como tratamiento paliativo, dependen de la dosis acumulada y tiempo de radiación²⁸.

Existe clara evidencia que la función pulmonar disminuye los primeros 12 meses posterior a la radiación, particularmente en parámetros como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) en un 10-20%, la difusión del CO (DLCO) en 27% y la capacidad pulmonar total (CPT) en un 13%⁴. Afortunadamente, los avances en técnicas de la radioterapia moderna, han reducido la morbilidad y mortalidad inducida por radiación²⁹.

Por esta razón, es importante evaluar y preparar desde el punto de vista neumonológico a todo paciente planificado para radioterapia con estudios de función pulmonar que incluyan espirometría posbroncodilatador, volúmenes pulmonares y DLCO, este último también utilizado como predictor de mortalidad porque expresa el estado de la superficie destinada al intercambio gaseoso, con el fin de establecer parámetros basales y estimación de los cambios posradiación que pudieran manifestarse clínicamente con disnea, tos seca e insuficiencia respiratoria y condicionar al deterioro de la calidad de vida. Adicionalmente, permite la identificación de comorbilidades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) lo cual puede afectar la tolerancia al tratamiento sugerido^{30,31}.

En la figura 3.3 se muestra el algoritmo de trabajo recomendado en pacientes planificados para radioterapia torácica.

Figura 3.3 • Algoritmo de trabajo en pacientes planificados a radioterapia



VEF_{1ppo} = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (estimación post-operatoria) reportado en espirometría post-broncodilatador.

DLCO_{ppo} = Prueba de difusión del CO (estimación post-operatoria).

Autor Mirvi Molea Pernía, internista-neumólogo clínico e intervencionista. Basado en los lineamientos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en el análisis de las pruebas de función pulmonar y adaptado según los cambios funcionales pulmonares observados en pacientes sometidos a radioterapia con recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana (ATS) para programas de rehabilitación respiratoria.

Conclusiones

Con el aumento de la esperanza de vida y la consecuente prevalencia de las enfermedades crónicas, la calidad de vida se convirtió en un concepto relevante y ampliamente discutido en el ámbito de la salud. Además, se han ampliado los objetivos del tratamiento para las enfermedades pulmonares, posibilitando una modificación de la calidad de vida y favoreciendo, además de la mejoría local, un bienestar que actúa de forma global en la recuperación de los pacientes con daños funcionales/estructurales.

En este contexto, la RR se ha consolidado como una estrategia vital de cuidado individual a pacientes con CPCNP, para optimizar la autonomía, el desempeño físico y social y disminuir las hospitalizaciones. Su objetivo es controlar y aliviar los síntomas y las complicaciones respiratorias; enseñar a los pacientes cómo realizar las actividades cotidianas, reducir la disnea, la ansiedad y la depresión, además de mejorar la calidad y el estilo de vida.

Referencias

- 1.- Win T, Groves AM, Ritchie AJ, Wells FC, Cafferty F, Laroche CM. The effect of lung resection on pulmonary function and exercise capacity in lung cancer patients. *Respir Care*. 2007;52(6):720-26.
- 2.- Rivas H, Nana P. Integrating pulmonary rehabilitation into the multidisciplinary management of lung cancer: A review. *Respir Med*. 2015;109(4):437-42.
- 3.- Divisi D, Di Francesco C, Di Leonardo G, Crisci R. Preoperative pulmonary rehabilitation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(2):293-96.
- 4.- Stone B, Mangona VS, Johnson MD, Ye H, Grills IS. Changes in pulmonary function following image-guided stereotactic lung radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1762-69.
- 5.- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
- 6.- Tung L, Ming Y, Tseng A, Hsin L. Prehabilitation and rehabilitation for surgically treated lung cancer patients. *J Cancer Res Pract* 2017;4:89-94. Disponible en: https://ac.els-cdn.com/S231130061730040X/1-s2.0-S231130061730040X-main.pdf?_tid=9a6913d2-efb2-45d3-937c-e1ab97eade57&acdnat=1532897135_6347e4404cd54cb1bf22a66df6208f0c
- 7.- Andersen KS, Skoffer B, Oestergaard L, Van Tulder M, Petersen AK. The effects of respiratory physiotherapy after lung resection: Protocol for a systematic review. *Inter J Surg Protocols* 2017;4:1-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468357417300049?via%3Dihub>
- 8.- Cavalheri V, Tahirah F, Nonoyama M, Jenkins S, Hill K. Exercise training for people following lung resection for non-small cell lung cancer – A Cochrane systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(4):585-94.
- 9.- Li XH, Zhu JL, Hong C, Zeng L, Deng LM, Jin LY. Effects of systematic rehabilitation programs on quality of life in patients undergoing lung resection. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(1):200-208.
- 10.- Granger CL. Physiotherapy management of lung cancer. *J Physiother* 2016;62(2):60-67.
- 11.- Bade BC, Thomas DD, Scott JB, Silvestri GA. Increasing Physical Activity and Exercise in Lung Cancer Reviewing Safety, Benefits, and Application. *J Thorac Oncol*. 2015;10(6):861-71.
- 12.- Tiep B, Sun V, Koczywas M, Kim J, Raz D, Hurria A, Hayter J. Pulmonary rehabilitation and palliative care for the lung cancer patient. *J Hosp Palliat Nurs*. 2015;17(5):462-468.
- 13.- Pasqua F, Geraneo K, Nardi I, Lococo F, Cesario A. Pulmonary rehabilitation in lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;79(2):73-80.
- 14.- Glattki GP, Manika K, Sichletidis L, Alexe G, Brenke R, Spyrtatos D. Pulmonary rehabilitation in non-small cell lung cancer patients after completion of treatment. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(2):120-25.
- 15.- Leo F, Solli P, Spaggiari L, Veronesi G, de Braud F, Leon ME et al. Respiratory Function Changes After Chemotherapy: An Additional Risk for Postoperative Respiratory Complications?. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):260-65.
- 16.- Kreuter M, Vansteenkiste J, Herth FJ, Fischer JR, Eberhardt W, Zuna I et al. Impact and Safety of Adjuvant Chemotherapy on Pulmonary Function in Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiration*. 2014;87(3):204-10.
- 17.- Gopal R, Starkschall G, Tucker SL, Cox JD, Liao Z, Hanus M et al. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(1):114-20.
- 18.- Maas KW, van der Lee I, Bolt K, Zanen P, Lammers JW, Schramel FM. Lung function changes and pulmonary complications in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with gemcitabine/cisplatin as part of combined modality treatment. *Lung Cancer*. 2003;41(3):345-51.
- 19.- Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Toxicity of targeted therapy in non-small-cell lung cancer management. *Clin Lung Cancer*. 2009;10(1):28-35.
- 20.- Chen Y-M, Luo Y-H. Interstitial Lung Disease Induced by Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Diagnosis, Workup, and Management. *J Palliat Care Med* 2015;5:204.
- 21.- Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol*. 2011;6(4):235-43.
- 22.- Fujimoto D, Kato R, Morimoto T, Shimizu R, Sato Y, Kogo M et al. Characteristics and Prognostic Impact of Pneumonitis during Systemic Anti-Cancer Therapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0168465.
- 23.- Zarogoulidis P, Chinelis P, Athanasiadou A, Tsiouda T, Trakada G, Kallianos A et al. Possible adverse effects of immunotherapy in non-small cell lung cancer; treatment and follow-up of three cases. *Respir Med Case Rep*. 2017 22:101-105.
- 24.- Ramos-Esquivel A, van der Laet A, Rojas-Vigott R, Juárez M, Corrales-Rodríguez L. Anti-PD-1/anti-PD-L1 immunotherapy versus docetaxel for previously treated advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *ESMO Open*. 2017 Aug 31;2(3):e000236.

- 25.- Min L, Hodi FS, Kaiser UB. Corticosteroids and immune checkpoint blockade. *Aging* (Albany NY). 2015;7(8):521–522.
- 26.- Hochmair MJ, Schwab S, Burghuber OC, Krenbek D, Prosch H. Symptomatic pseudo-progression followed by significant treatment response in two lung cancer patients treated with immunotherapy. *Lung Cancer*. 2017;113:4-6.
- 27.- Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017;13(2):57–60.
- 28.- Niezink AGH, De Jong RA, Muijs CT, Langendijk J, Widder J, Anne GH. Pulmonary function changes after radiotherapy for lung or esophageal cancer: A systematic review focusing on dose-volume parameters. *Oncologist*. 2017;22(10):1257-1264.
- 29.- Ghafoori P, Marks LB, Vujaskovic Z, Kelsey CR. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment, Management, and Prevention. *Oncology* (Williston Park). 2008;22(1):37-47.
- 30.- De Jaeger K, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, Muller SH, Baas P, Belderbos JS et al. Pulmonary function following high-dose radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(5):1331-40.
- 31.- Groen HJ, Van der Mark TW, Van der Leest AH, De Vries EG, Mulder NH. Pulmonary function changes in lung-cancer patients treated with radiation with or without carboplatin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):2044-48.

3.2. Aspectos nutricionales

Introducción

El paciente oncológico tiene un riesgo elevado de malnutrición debido, por un lado, a las características de la enfermedad de base, y por otro, a los tratamientos aplicados. La malnutrición se asocia a un aumento en el número y gravedad de las complicaciones, lo que conlleva una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{1,2}.

La prevalencia de desnutrición puede ubicarse entre 15-20% en el momento del diagnóstico del tumor y del 80-90% en casos de enfermedad avanzada; consecuentemente, se estima que alrededor del 20% de los pacientes oncológicos muere por complicaciones de desnutrición más que por la enfermedad misma^{3,4}.

Aunque esta guía se refiere a pacientes con CPCNP cabe destacar que la evaluación, requerimiento y tratamiento nutricional es general para el paciente oncológico con consideraciones particulares a tomar en cuenta en este tipo de pacientes.

Garantizar la nutrición apropiada en los pacientes con CPCNP que reciben tratamiento de cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia o terapia molecular, constituye un elemento esencial para lograr mejor estabilidad y tolerancia al tratamiento oncológico

En base a esta premisa, la adecuada y oportuna valoración e intervención nutricional son indispensables para retardar la progresión de la pérdida de peso, mejorar la calidad de vida, disminuir el número y la gravedad de las complicaciones. Conocer los factores que afectan al paciente oncológico es imprescindible para lograr una valoración nutricional certera lo que permitirá al especialista en nutrición establecer los lineamientos de la intervención adecuada temprana y efectiva^{1,4,5}.

Factores que afectan el estado nutricional del paciente oncológico

Para describir estos factores debe evaluarse los ocasionados por la enfermedad de base, los inherentes al propio paciente y a los tratamientos aplicados, los cuales ocasionan toxicidad que afectan la capacidad de nutrirse al provocar: náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, xerostomía, entre otros síntomas^{4,5}.

También hay que considerar los elementos tumorales que tienen acción en el sistema nervioso central (SNC) y periférico, ocasionando efectos psicógenos, como anorexia, depresión y ansiedad, lo que propicia la pérdida de peso, alteraciones metabólicas, emaciación, debilidad, reducción en la síntesis proteica, pérdida de funcionalidad, respuesta inmune deteriorada, aumento de la susceptibilidad a las infecciones, complicaciones pulmonares y caquexia tumoral⁵.

Se describen cuatro grandes mecanismos que favorecen la pérdida de peso en el paciente oncológico^{5,6,7}:

- Escaso aporte de energía y nutrientes.
- Alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes.
- Aumento de las necesidades.
- Alteraciones en el metabolismo de los nutrientes.

Investigaciones recientes señalan a la baja masa corporal magra como un factor de mal pronóstico entre los pacientes con cáncer, por cuanto presentan mayor riesgo de toxicidad a la quimioterapia y un aumento de la mortalidad general, por ello es necesario identificar tanto los casos de pérdida fisiológica de masa muscular relacionada con la edad (sarcopenia), como aquellos casos de individuos obesos y sarcopénicos, debido a que las intervenciones oncológicas terapéuticas pueden acelerar aún más el catabolismo muscular⁷.

Anorexia/ caquexia

La anorexia frecuente en estos pacientes es de origen multifactorial y está asociada a trastornos de los mecanismos fisiológicos en el SNC que regulan la ingestión de alimentos. Los neuropéptidos implicados en el proceso se han clasificado en anorexigénicos y orexigénicos; entre ellos se encuentran la serotonina, dopamina, noradrenalina, leptina, neuropéptido Y (NPY) y alfa-melanocortina hipotalámica (MSH α). Diversas investigaciones sugieren que la anorexia en el cáncer ocurre por incapacidad del hipotálamo para responder apropiadamente a señales periféricas de un déficit de energía.

La única forma de tratar de forma efectiva la anorexia/caquexia es eliminando la causa que la produce; cuando la causa no puede ser eliminada, la mejor alternativa es reducir la percepción de los síntomas adversos entre ellos la inapetencia. El objetivo es que el paciente aumente su apetito y pueda nutrirse por vía oral, siempre que sea posible, por lo que habiendo ya considerado todos los cambios necesarios en el patrón de alimentación del paciente, en muchos casos la actuación médica es necesaria para la prescripción de fármacos con el fin de estimular el apetito.

Cuando predomina la náusea crónica, el uso de fármacos procinéticos es prioritario, a los que podrían incluso asociarse fármacos antieméticos de origen central. Cuando predomina la anorexia, el uso de los fármacos que han sido evaluados por estudios controlados vendrá determinado en función de variables como la supervivencia prevista o la contraindicación de alguno de ellos en base a sus potenciales efectos indeseables. Si un paciente con anorexia tiene una supervivencia prevista superior a cuatro semanas, se recomienda el uso de un progestágeno sintético como el acetato de megestrol, dado que necesita de un uso prolongado para tener impacto en los parámetros nutricionales. Si, por el contrario, el pronóstico vital es corto, es mejor utilizar esteroides, dado que su efecto antianorexígeno es de inicio más precoz, aunque dicho efecto se agote pronto. En la tabla 3.1 se describen algunos fármacos estimulantes del apetito con su posible mecanismo de acción⁸.

La caquexia tumoral es definida como un síndrome multifactorial, caracterizado por una pérdida de masa muscular esquelética (con o sin pérdida de masa grasa), que no puede ser completamente revertida con un soporte nutricional convencional y que lleva a un deterioro funcional progresivo. Afecta entre el 15 a 40% de los pacientes oncológicos y entre el 60-80% de aquellos que presentan enfermedad avanzada. La fisiopatología se caracteriza por un balance proteico y energético negativo, debido a una combinación variable de ingesta reducida y un metabolismo alterado, lo cual implica un proceso de desgaste físico mayor que el que se presenta en un cuadro de desnutrición conven-

Tabla 3.1 • Grupos terapéuticos utilizados como estimulantes del apetito (Modificado de Cardona et al⁸)

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Nombre genérico
Esteroides	Inhiben la síntesis de prostaglandinas proinflamatorias y reducen las concentraciones séricas de IL1 e IL6	Oxandrolona Prednisona Dexametasona
Progestágenos	Estimulan el apetito por mecanismos aún no bien conocidos. Hay evidencia que inducen la liberación del neuropeptido Y	Acetato de megestrol La dosis recomendada es entre 40 mg y 400 mg al día, con incremento progresivo
Antiserotoninérgicos	Inhiben la producción de serotonina y aumentan las concentraciones de NPY	Ciproheptadina, la dosis empleada es de 24 mg/día
Procinéticos	Actúan por bloqueo de los receptores dopaminérgicos	Metoclopramida

cional, debido a la pérdida acelerada del músculo esquelético en relación al tejido adiposo, presencia de citoquinas proinflamatorias y al incremento de proteínas de fase aguda que contribuyen a incrementar el gasto energético y la pérdida de peso⁶.

También se ha estudiado al Factor Inductor de Proteólisis (PIF) como un mecanismo adicional que interviene en esta condición. El mismo es liberado por el tumor induciendo el catabolismo del músculo esquelético, mientras se preserva la reserva de proteínas visceral, a su vez, responsable de la respuesta inflamatoria que se observa en la caquexia. El PIF activa el sistema ubiquitin proteosoma, mediador proteolítico que causa agotamiento de la proteína corporal en la caquexia. En el caso de pacientes con cáncer de pulmón, se ha identificado al factor de crecimiento semejante a la insulina como un mediador importante en la proteólisis que sufre el paciente, la cual puede ocasionar pérdida de peso antes del diagnóstico, variando en severidad desde pérdidas insignificantes hasta la caquexia franca⁶.

A nivel clínico la importancia de la caquexia es considerable, por cuanto existe una clara correlación inversa entre el grado de caquexia y la supervivencia del paciente.

Valoración nutricional del paciente oncológico

Hay suficiente evidencia científica que demuestra que una intervención nutricional adecuada en estos pacientes es capaz de prevenir las complicaciones de la malnutrición, mejorar la calidad de vida, la tolerabilidad, la respuesta al tratamiento y acortar la estancia hospitalaria.^{1,4,6,7}

La intervención nutricional se inicia con una adecuada evaluación del estado nutricional del paciente con cáncer, la cual debe efectuarse al momento del diagnóstico y durante todo el tratamiento, no sólo para identificar los casos de malnutrición, sino también para detectar a aquellos pacientes que tengan mayor riesgo de padecerla, con la finalidad de iniciar un abordaje educativo y/o un tratamiento nutricional, que será tanto más agresivo, cuanto mayor sea el riesgo o la gravedad de la malnutrición^{7,8}.

La evaluación nutricional debe ser eficiente, breve, económica, con alta sensibilidad y buena especificidad. Las herramientas empleadas para este fin incluyen datos obtenidos de la historia clínica, ingesta dietética, marcadores bioquímicos y lo más importante, datos antropométricos (Recomendación I A)^{7,9,10}. Varias herramientas para la evaluación nutricional han demostrado ser útiles, entre ellas la Valoración Global Subjetiva (VGS) diseñada por Detsky en 1987, la cual fue modificada para pacientes con cáncer por Ottery en 1994 conocida como Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP).

El uso del cribado nutricional debe realizarse en el momento del diagnóstico, siendo necesario, incluso cuando el riesgo nutricional no está abiertamente presente, ya que se ha demostrado el impacto de la intervención nutricional temprana en la calidad de vida de los pacientes con cáncer (Recomendación I B)^{9,10}.

Dependiendo del tiempo y entrenamiento del personal de cada equipo pueden utilizarse la escala VGS y la VGS-GP (Recomendación I B) la cual tiene 100% de sensibilidad y 92% de especificidad. Esta última ha sido adoptada por el grupo de nutrición oncológica de la Asociación Americana de Dietistas (AAD) como el método estándar de valoración nutricional de pacientes con cáncer, debido a que ha demostrado ser tan eficaz como la combinación de los métodos tradicionales de valoración nutricional ^{9,16}.

Lineamientos para la intervención nutricional del paciente oncológico

La evaluación nutricional es esencial para establecer los requerimientos calóricos, proteicos, de vitaminas y minerales indispensables para el mantenimiento del estado nutricional del paciente oncológico y el control de los síntomas, preservando en lo posible, el peso y la composición corporal. Los objetivos de la terapia nutricional dependerán de tres grandes aspectos a considerar:

1. Intención del tratamiento oncológico que recibe: Paliativo o curativo.
2. Riesgo nutricional asociado a la terapia antineoplásica.
3. Resultado de la Valoración Global Subjetiva (VSG) o Valoración Global Subjetiva Generada por el paciente (VGS-GP).

1.1. Nutrición de los pacientes en tratamiento curativo

En este contexto, el abordaje nutricional con intención curativa, presenta objetivos adicionales y específicos tales como: garantizar el aporte adecuado de energía y nutrientes, favorecer la respuesta al tratamiento, disminuir la tasa de complicaciones, minimizar los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico, mejorar la calidad de vida, ayudar a conseguir el peso corporal óptimo y también educar al paciente/familia sobre las necesidades nutritivas especiales^{7,12,13}.

Para lograr estos objetivos, las acciones nutricionales deben individualizarse considerando el estado nutricional, las condiciones físicas del paciente, el tipo y estadio de la enfermedad, las afecciones comórbidas y el plan de tratamiento médico general. Estas acciones se basan en la gravedad de los síntomas y el funcionamiento del tracto gastrointestinal.

El ofrecer a los pacientes apoyo y soporte nutricional contribuye a generar confianza en los resultados positivos del tratamiento de la enfermedad. La intervención nutricional debe considerar gustos, preferencias, hábitos y entorno socioeconómico para establecer las estrategias.

1.2. Nutrición de los pacientes en tratamiento paliativo

El principal objetivo a lograr en estos casos es mejorar la calidad de vida de los pacientes, contribuyendo al manejo de los síntomas clínicos que presente y que interfieran con los aspectos nutricionales. La calidad de vida es una condición importante en cualquier intervención médica y un objetivo del tratamiento integral es hacer de la alimentación un acto placentero, donde la variación, selección, preparación y presentación de los alimentos, sea adecuada a las condiciones o limitaciones físicas y el gusto o la preferencia de cada paciente. La evaluación de la salud mental, la depresión, el estrés emocional, así como los aspectos sociales que rodean al paciente, son elementos frecuentes que influyen en la ingestión de alimentos. En la tabla 3.2 se describen algunas recomendaciones para mejorar los síntomas que afectan la alimentación y en la tabla 3.3 se listan recomendaciones para mejorar la aceptación de los alimentos¹⁰.

Tabla 3.2 • Recomendaciones para mejorar los síntomas que interfieren en la alimentación (Modificada de Batista y Bustamante¹¹)

Anorexia	<ul style="list-style-type: none"> • Presentar los alimentos con agradable presentación y volúmenes pequeños. • No hay alimentos prohibidos, incluir los de mayor aceptación por el paciente, evitando los líquidos antes de las comidas sólidas con mayor densidad energética. • Propiciar compañía agradable y placentera. • Ofrecer suplementos nutricionales de alta densidad calórica entre las comidas o módulos nutricionales para mejorar aporte nutritivo.
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el estímulo de la sensación nauseosa, prefiriendo alimentos secos, fríos y evitando las grasas. • Evitar la distensión gástrica, ofreciendo comidas pequeñas y frecuentes, evitando los líquidos calientes, estimulando el comer despacio y masticando muy bien
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • Se debe evitar la motilidad intestinal y propiciar la absorción de nutrientes, restaurando el balance hidroelectrolítico. • Suprimir el aporte de fibra insoluble (salvado de trigo, espinacas, acelgas y ciruelas pasas) e incluir fibra soluble (manzana, plátano, zanahoria, etc.). Restringir alimentos con lactosa (leche y quesos frescos). • Ofrecer alimentos secos bajos en grasa. • Evitar las carnes rojas, preferir el pollo o el pescado fresco y bien cocido
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • A fin de estimular la motilidad y aumentar el volumen para facilitar la expulsión de las heces, es recomendable asegurar la ingesta adecuada de líquidos. • Aumentar progresivamente la cantidad de frutas y cereales integrales. Sin embargo se deben evitar los alimentos con alto contenido de fibra, si el estreñimiento es muy severo, o se presentará deshidratación u obstrucción intestinal.
Úlceras en la boca	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el dolor y aliviar la sequedad de la boca. • Imprescindible la adecuada higiene de la boca antes y después de cada ingesta de alimentos. • Consumir alimentos blandos en forma de puré, conjuntamente con una adecuada cantidad de líquidos. • Evitar alimentos secos que se peguen al paladar (pan, frutos secos), especias fuertes (pimienta, comino) y sabores ácidos (limón, vinagre). • Antes de comer enjugarse con agua fría o hielo picado para producir efecto anestésico. • Utilizar salsas, natillas y gelatinas para conseguir la consistencia tolerada por el paciente
Disfagia	<ul style="list-style-type: none"> • Facilitar la deglución modificando la consistencia de los alimentos. • Si la disfagia es completa preferir la alimentación enteral por sonda. • Si es severa, ofrecer alimentos blandos de consistencia espesa. • Si es media, ofrecer alimentos de consistencia tipo miel o natilla. • Si es menor, ofrecer alimentos tipo néctar o yogurt.
Obstrucción Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Si no está contraindicada la ingesta oral de alimentos, aconsejar al paciente comer pequeñas cantidades –pasadas por licuadora o en puré–, que tengan bajo contenido en fibra o en residuo.
Flatulencia	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar alimentos que produzcan gases: bebidas carbonatadas, lácteos, cerveza, vegetales como brócolis, coliflor, cebolla, leguminosas, etc. • Aconsejar al paciente que se relaje antes, durante y después de comer y que mastique muy bien los alimentos. • Ofrecer líquidos entre las comidas.

2. Riesgo nutricional asociado a la terapia antineoplásica

Los tratamientos antineoplásicos, cirugía, radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia producen alteraciones que afectan en mayor o menor grado los aspectos nutricionales, tanto directa como indirectamente, ya sean que se aplique como un tratamiento único o como una terapia combinada^{5,7}.

- 2.1. La cirugía a la que se someten los enfermos oncológicos genera situaciones que pudieran limitar su capacidad de auto alimentación, además el trauma quirúrgico en sí mismo produce una respuesta metabólica inmediata que supone un aumento en las necesidades energéticas^{5,7,8}.
- 2.2. La inmunoterapia puede causar efectos secundarios, que dependerán del grado de salud antes de recibir el tratamiento, de lo avanzado de la enfermedad, del tipo de terapia y la dosis. Los pacientes pueden presentar: astenia, disnea tos, náusea, prurito, rash, hiporexia, estreñimiento, artralgia y diarrea.
- 2.3. La quimioterapia es un tratamiento que afecta a todo el organismo. La severidad de sus efectos adversos dependerá de los antineoplásicos utilizados, las dosis y esquema de trata-

Tabla 3.3 • Recomendaciones nutricionales para mejorar la aceptación de los alimentos (Modificada de Batista y Bustamante¹¹)

Elección del menú	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustarse dentro de lo posible a los gustos del paciente • Permitirle que participe en la elección de los alimentos. Ofrecer variedad
Sabor	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar el sabor más aceptado por el paciente (dulce, salado, amargo o ácido) • Utilizar especias y condimentos (orégano, romero, albahaca, menta, tomillo, laurel, hinojo) para modificar el sabor
Olor	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar que aromas fuertes de las comidas sean captados por el enfermo. Evitar que el paciente esté presente en la preparación de los alimentos.
Preparación	<ul style="list-style-type: none"> • Las carnes rojas pueden resultar más apetitosas si se sazonan antes de cocinarlas. Se puede ofrecer pescado, aves o queso, considerando la aceptación del paciente. • Garantizar originalidad y diversidad en las preparaciones de los alimentos. • Utilizar la consistencia y viscosidad adecuada a la capacidad del paciente.
Valor nutritivo	<ul style="list-style-type: none"> • Es más importante lograr que el paciente disfrute las comidas que el cumplimiento de recomendaciones nutricionales. • Se sugiere favorecer el consumo de alimentos ricos en energía y de poco volumen.
Presentación	<ul style="list-style-type: none"> • La comida debe presentarse de forma atrayente, con variedad de colores y texturas. • Secuencia de platos. deben ofrecerse uno a uno, procurando no poner muchos en una sola comida. • Se sugiere evitar los líquidos durante las comidas y, cuando se utilicen, elegir los ricos en energía
Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> • La comida debe servirse a la temperatura que corresponde a cada plato. Los platos fríos tienen buena aceptación. • Cuando hay lesiones en la cavidad oral o el esófago, los alimentos blandos y líquidos a temperatura moderada o ambiental disminuyen la disfagia.
Ración	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda servir porciones pequeñas en platos pequeños. • Considerar dietas trituradas, modificadas en texturas y enriquecidas
Frecuencia y volumen	<ul style="list-style-type: none"> • A las horas habituales, las comidas pequeñas y frecuentes resultan más fáciles de ingerir que las voluminosas. • Las pequeñas cantidades se toleran mejor para disminuir la sensación de plenitud gástrica
Momento del día	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes manifiestan una disminución de la disposición a ingerir alimentos al avanzar el día, por lo que se debe hacer énfasis en el consumo en el horario de la mañana (al levantarse), con flexibilidad en el horario durante el resto del día. • El paciente puede comer a la hora que le apetezca sin horarios estrictos.
Entorno	<ul style="list-style-type: none"> • Si es posible, las comidas deben realizarse en el entorno familiar adecuado y favorable. • El apetito suele mejorar cuando se come acompañado.
Posición	<ul style="list-style-type: none"> • Al paciente generalmente le resultará más fácil comer sentado. De no ser posible, se le debe ayudar a mantener una posición cómoda
Ayudas físicas	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos pacientes pueden necesitar utensilios especiales para evitar que los alimentos se derramen.
Fármacos nutrientes	<ul style="list-style-type: none"> • El uso de probióticos, los suplementos nutricionales, los inmunomoduladores (arginina, glutamina, nucleótidos y omega 3) y las vitaminas y minerales deben ser objeto de evaluación por el especialista en nutrición.

miento, así como el número de ciclos, la respuesta individual, las terapias concomitantes, la vía de eliminación y el estado general del paciente. Los fármacos antineoplásicos son capaces de inducir una gran variedad de efectos tóxicos sobre el tubo digestivo, reversibles con el tiempo, pero que pueden contribuir a deteriorar el estado nutricional de los pacientes, ya a menudo comprometido por la enfermedad de base y son una causa potencial de empeoramiento de su calidad de vida. En la tabla 3.4 se categorizan los fármacos considerados como de riesgo bajo, moderado y alto para ser considerados desde el punto de vista nutricional.

Los efectos adversos son variados entre ellos podemos mencionar: astenia, anorexia, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, estomatitis, glositis, faringitis, esofagitis, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo, malabsorción, alteración de la función hepática y/o renal, dificultad respiratoria entre otros. Además de efectos indirectos de la quimioterapia, tales como las candidiasis orofaríngeas o esofágicas y la disgeusia^{3,5,6}.

Tabla 3.3 • Riesgo nutricional en función de la quimioterapia¹²

Riesgo bajo	Derivados de la vinca, metotrexate a dosis baja, 5-fluoracilo en bolo, tegafur, melfalán, clorambucilo, gemcitabina, temozolamida.
Riesgo moderado	Derivados del platino, derivados del podofilino, antraciclinas, dacarbacina, ciclofosfamida, ifosfamida, irinotecán, topotecán, taxanos, 5-fluoracilo en infusión, fluoropirimidinas orales
Riesgo alto	Trasplante de médula ósea, radio-quimioterapia concomitante por cáncer de cabeza-cuello y esófago.

Fuente: *Consenso Brasileiro de Caquexia anorexia em cuidados paliativos Revista Brasileira de Cuidados Paliativos 2011;3(3) suplemento 1;3-42.*¹²

2.4. Los efectos adversos con repercusión nutricional ocasionados por la radioterapia dependerán de la localización tumoral, el volumen irradiado, la dosis total administrada, el tipo de fraccionamiento utilizado, la duración total del tratamiento y los tratamientos administrados previamente o simultáneamente a la radioterapia (cirugía y/o quimioterapia) que ya tienen de por sí una influencia en el estado nutricional. Estos efectos secundarios pueden presentarse de forma aguda o crónica^{12,13}.

Los pacientes con irradiación torácica se asocian a esofagitis con disfagia de intensidad variable. La anorexia y la astenia que aparecen con frecuencia pueden tener una repercusión importante en el estado nutricional^{12,13}.

3. Resultado de la Valoración Global Subjetiva (VSG) o de la Valoración Global Subjetiva Generada por el paciente (VGS-GP)

3.1. Valoración Global Subjetiva (VSG)¹⁵: Se realiza a través de datos obtenidos de la historia clínica e involucran cinco elementos en forma de preguntas hechas al paciente:

1. Pérdida de peso durante los seis meses previos a la hospitalización. Si es menor del 5% se considera "leve", entre 5 y 10% como, "potencialmente significativa", y mayor de 10% como "definitivamente significativo". También ha de tomarse en cuenta la velocidad y el patrón con que ocurre.
2. Ingesta de alimentos actual en comparación con la dieta habitual del paciente, clasificándolos con ingesta normal o anormal, y se evalúa también la duración y grado de consumo anormal.
3. Presencia de síntomas gastrointestinales significativos, como anorexia, náusea, vómito o diarrea. Se consideran significativos si ocurren a diario por más de dos semanas.
4. Capacidad funcional o gasto energético del paciente.
5. Demanda metabólica relativas a la enfermedad.

Dentro del examen físico, se evalúa la pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax), de músculo (cuádriceps, deltoides), edema (tobillo, sacro) y ascitis. Esta exploración física se califica como: normal, leve, moderada o grave¹⁵.

De acuerdo a los resultados obtenidos de la historia clínica y la exploración física, se clasifica el estado nutricional del paciente en una de las tres categorías:

- A: Bien nutrido.
- B: Moderadamente desnutrido o con riesgo de desnutrición.
- C: Severamente desnutridos.

3.2. Evaluación Global Subjetiva Generada por el Paciente (EGS-GP)¹⁶: Debe ser realizada por el especialista en Nutrición y aplicada tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Se trata de un cuestionario dividido en dos partes:

- a. La primera es respondida por el propio paciente con preguntas sobre la pérdida de peso, alteraciones en la ingesta de alimentos, síntomas relacionados con las dificultades para comer y alteraciones de la capacidad funcional de realizar actividades cotidianas.
- b. La segunda es responsabilidad del profesional de la salud, consta de un cuestionario semejante a la VGS con preguntas relacionadas con el diagnóstico y el aumento de la demanda metabólica.

Este formato, arroja una calificación numérica de 0 a 9 puntos para cada componente, por lo que además de clasificar al paciente como bien nutrido, moderadamente desnutrido o con desnutrición grave, incluye una puntuación numérica total que sirve como guía para determinar el nivel de intervención nutricional que requiere el paciente. Las recomendaciones incluyen educación al paciente y familiares, tratamiento de síntomas, modificaciones en la dieta, administración de suplementos por vía oral o empleo de nutrición enteral y/o parenteral¹⁶. Interpretación de la puntuación obtenida:

- 0-1: No requiere intervención nutricional en este momento. Volver a valorar durante el tratamiento.
- 2-3: Paciente y familiares requieren educación nutricional, por parte de especialista en nutrición, con intervención farmacológica según los síntomas y valores de laboratorio del paciente.
- 4-8: Requiere intervención de un especialista en nutrición en forma conjunta con su médico oncólogo.
- ≥9: Indica una necesidad crítica de mejorar el manejo de los síntomas del paciente médico/ oncólogo/ farmacológico e intervención nutricional.

Parámetros bioquímicos analíticos

Los parámetros analíticos más asociados con el estado nutricional son la albúmina y la prealbúmina. Sin embargo, deben evaluarse en el contexto global puesto que pueden verse alterados por otros problemas intercurrentes y comunes en pacientes con cáncer (infecciones, enfermedades hepáticas o renales, deshidratación, anasarca, etc.). Las guías ESPEN recomiendan, para medir la inflamación sistémica, el uso de la proteína C reactiva (PCR) sérica y la albúmina^{10,13}.

Requerimientos nutricionales ^{9,10,17,18}

Las necesidades nutricionales dependen de la edad, género, altura, peso, estado metabólico, fisiológico y de las metas nutricionales establecidas para el paciente en forma general. En los pacientes con CPCNP se ha demostrado el aumento de la tasa metabólica basal, lo que hace difícil precisar el efecto de las intervenciones nutricionales.

Los requerimientos de energía pueden variar entre 25 y 40 Kcal por Kg de peso al día, según:

Ambulatorios: 30 a 35 Kcal/kg peso actual/día.

En cama: 20 a 25 Kcal/kg peso actual/día (Recomendación III A).

La estimación del aporte proteico depende del estado catabólico del paciente, se modifica según:

Bajo tratamiento médico: 1,0 a 1,2 gr /kg peso actual/día.

Quirúrgicos: 1,0 a 1,5 y hasta 2,0 gr / kg actual /día (Recomendación II C).

En la mayoría de pacientes la distribución de macronutrientes debe ser la misma que la población general. En los pacientes con cáncer avanzado que estén perdiendo peso, se recomienda una ingesta de grasa del 35-50% del valor calórico total (Recomendación III A).

Se recomienda que el aporte de vitaminas y minerales sea aproximadamente el de la Ingesta Diaria Promedio y se desaconseja el uso de elevadas dosis de micronutrientes, a no ser que exista un déficit específico (Recomendación III A).

Los tomates, las zanahorias y otras frutas y verduras son alimentos ricos en beta-caroteno. Sin embargo, existen diferencias, inexplicadas, entre el beta-caroteno de origen natural y las formulaciones farmacéuticas que lo contienen. En un primer estudio¹⁹ basado en 29.133 fumadores finlandeses se obtuvo que el grupo que recibió la formulación de beta caroteno aumentó significativamente en 18% la incidencia de cáncer de pulmón. En otro estudio²⁰ con la participación 15.000 fumadores crónicos, en el grupo tratado con 30 mg de beta caroteno y 25.000 U.I. de vitamina A/día se encontró que la incidencia de cáncer de pulmón aumentó en 28% en comparación al grupo que recibió placebo. Como consecuencia, estos resultados descalificaron como protector el uso de beta caroteno, al menos a dosis altas y en individuos fumadores.

Soporte nutricional

La intervención nutricional se recomienda con el fin de incrementar la ingesta oral de alimentos en todos aquellos pacientes con cáncer de pulmón que son capaces de comer y que estén malnutridos o en riesgo de malnutrición. Esta intervención debe incluir el consejo nutricional, el tratamiento de los síntomas que interfieren con la ingesta y ofrecer suplementos nutricionales orales (Recomendación II A) ^{10,17,18}

La nutrición enteral (NE) se recomienda cuando la vía oral es insuficiente a pesar de las intervenciones nutricionales. La nutrición parenteral (NP) se indicará solo cuando la nutrición enteral no es suficiente o factible (Recomendación II A) ^{10,17,18}

Si la ingesta oral ha estado disminuida de forma importante por un período prolongado, se recomienda aumentar la nutrición enteral o parenteral lentamente durante varios días y tomar precauciones adicionales para evitar un síndrome de realimentación (Recomendación III A) ^{9,10,17,18}

La vía oral siempre es el primer método de elección, si la ingesta oral disminuye entre 20 o 40% del requerimiento calórico total, las medidas deben incluir un plan de intervención adaptado al paciente como la creación de un esquema de comidas/día (cantidad, calidad y presentación del menú), introducción de pequeñas y frecuentes meriendas, adicionar bebidas con suplementos orales, ofrecer alimentos favoritos para estimular el apetito, modificación de la textura de los alimentos por xerostomía y disgeusia, uso de suplementos nutricionales orales calóricos y proteicos para aumentar la ingesta dietética ^{11,17,18}.

Suplementos nutricionales y alimentos funcionales

La administración de los suplementos nutricionales orales es una estrategia simple y no invasiva que tiene como propósito incrementar la ingesta de nutrientes a los pacientes que requieren más aporte nutricional que no puede cubrirse solamente con la dieta¹⁶.

El uso de los suplementos nutricionales que contienen nutrientes inmunomoduladores tales como: ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]), arginina y nucleótidos (RNA, DNA) han demostrado buenos resultados en términos del mejoramiento de la función inmune, reducción de la respuesta inflamatoria, mejoramiento de la funcionalidad intestinal y con una buena relación coste-eficacia. Incluso, la administración de estas fórmulas puede contribuir al mejoramiento del estado nutricional ²¹⁻²⁴.

En pacientes en estado de caquexia, se ha demostrado que la administración prolongada de ácidos grasos omega 3 (AGO-3) puede incrementar el peso corporal, asociado a un significativo aumento de la masa muscular, se sabe que la ganancia de peso está vinculada a una mejor calidad de vida, lo que puede ser explicado por inducir una mayor actividad física, una variable que influye notablemente en la calidad de vida²².

Amplios estudios han abordado los efectos terapéuticos de los AGO-3 contra diferentes enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer, también se sabe que los omega-3 pueden mejorar la eficacia y la tolerabilidad de la quimioterapia. El DHA inhibe el crecimiento y la progresión tumoral en diversos cánceres, incluido el CPCNP *in vitro*. Los mecanismos son complejos, diversas investigaciones mostraron la acción de omega-3 en la supresión del factor nuclear- κ B, la activación de AMPK/SIRT1, la modulación de la actividad de la ciclooxigenasa (COX) y la regulación positiva de nuevos mediadores lipídicos antiinflamatorios tales como protectinas, maresinas y resolvinas, son los mecanismos principales de efecto antineoplásico del omega-3²⁴. La Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral, en sus guías para pacientes oncológicos, proponen 2 g/d de EPA como dosis apropiada en el tratamiento de estos pacientes, administrándose indistintamente como complemento vía oral o cápsulas asegurando productos de calidad farmacéutica reconocida¹⁷.

Estudios epidemiológicos han identificado la relación inversa entre el consumo de frutas, hortalizas, legumbres y té y algunos tipos de cáncer, debido al alto contenido de compuestos bioactivos entre ellos los fitoquímicos como flavonoides, taninos, estilbenos, curcuminoides, cumarinas, lignanos y quinonas²⁵. Estos estudios describen que hay una relación entre el consumo de flavonoides en especial las catequinas (quercertina) y la disminución del riesgo de cáncer de pulmón, al interferir en la carcinogénesis participando en el bloqueo o supresión de diversos procesos (reparación de ADN, proliferación celular, apoptosis, ciclo celular, angiogénesis y metástasis)²⁵. Sin embargo, la presencia de datos contradictorios en los estudios epidemiológicos y la falta de estudios clínicos en humanos impiden dar recomendaciones dietéticas basadas en la evidencia científica, por lo que aquellas a seguir los consejos de las guías de alimentación saludable en las que se incluyen 5 o más raciones de frutas y vegetales al día, evitar el humo del tabaco y realizar actividad física diaria²⁴⁻²⁶.

Conclusiones

Considerando lo antes expuesto, es necesario hacer seguimiento a los nuevos estudios que buscan establecer diferentes estrategias para las intervenciones nutricionales en los pacientes con cáncer y los avances específicos del manejo nutricional del CPCNP, mientras tanto, hoy estamos absolutamente claros que la terapia nutricional aunque no cura, colabora en el tratamiento y tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente²⁷.

La mayoría de los pacientes son conscientes de la gravedad de su enfermedad y están pendientes de su imagen corporal, peso y cambios ponderales, en tanto estos parámetros pueden ser reflejo de la progresión / estancamiento de la enfermedad.

Siempre ha existido una relación entre la recuperación de la salud, la posibilidad de alimentarse y el alivio de la enfermedad, por tanto, el no poder comer o hacerlo de una manera diferente o precaria podría inducir a percibir la enfermedad de una manera más intensa, a creer que ésta empeora o simplemente que no hay mejoría. Contribuir de forma oportuna con el consejo y/o intervención nutricional especializada tiene no solo la finalidad de mejorar su respuesta al tratamiento sino también a fomentar su sensación de bienestar general y calidad de vida, permitiendo además la posibilidad de aclarar conceptos en torno a mitos y realidades de la alimentación y el cáncer.

Es necesario continuar realizando investigaciones acerca del consumo alimentario que incluyan el tipo de apoyo nutricional, la duración y cumplimiento de las indicaciones nutricionales, haciendo especial énfasis en el efecto antiinflamatorio y los componentes anabólicos, para identificar su impacto como parte del enfoque de atención multimodal.

Referencias

1. Fernández M, Sáenz C, Sás M, Alonso S, Bardasco M, Alves M. Desnutrición de pacientes con cáncer; una experiencia de cuatro años. *Nutr. Hosp.* 2013; 28(2):372-381.
2. Tewari N, Martín A, Black E. Nutritional status affects long term survival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 57:389-94.
3. Adrianza G, Murillo C. Cáncer-vitaminas-minerales: Relación compleja. *ALAN.* 2014;64(4):220-30.
4. Rodríguez Gutiérrez LC, Rodríguez Nuviola J, Hormigó Polo LE, Sánchez Hechavarria ME, Acosta Brooks SC, Mullings-Pérez R. Caracterización clínico-nutricional de pacientes con cáncer de pulmón. *Hospital Saturnino Lora.* Diciembre 2015 – marzo 2016. *Arch Hosp Univ "General Calixto García".* 2017;5(2):156-170.
5. García-Luna, PP, Parejo Verdugo A, Pachón J, Serrano P, Pereira C, Nutrición y cáncer. *Nutrición Hospitalaria.* 2012;5(1):17-32 .
6. Kenneth C, Fearon A, Voss D, Hustead S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1345-50.
7. Marín Caro MA, Laviano A, Pichard C, Gómez Candela C. Relación entre la intervención nutricional y la calidad de vida en el paciente con cáncer. *Nutr. Hosp.* 2007;22(3):337-350.
8. Cardona D. Tratamiento farmacológico de la anorexia-caquexia cancerosa. *Nutr Hosp* 2006;21:17-26.
9. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11-48.
10. Thompson KL, Elliott L, Fuchs-Tarlovsky V, Levin RM, Voss AC, Piemonte T et al. Oncology evidence-based nutrition practice guideline for adults. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117:297-310.e47.
11. Baptista G, Bustamante C, Nutrición en el paciente con enfermedad avanzada. en *Manual de Cuidados Paliativos para el Primer nivel de Atención* Bonilla P, Hidalgo M, Kamel M (Ed). 2012;251-60
12. Consenso Brasileiro de Caquexia anorexia em cuidados paliativos *Rev Bras Cuidados Paliativos* 2011;3(3) suplemento 1:3-42.
13. Páez L, Lizarda L, Chaverra M, Alfonso R, Martínez A Tamización del riesgo nutricional en el paciente oncológico. *Rev. Fac. Med.* 2014; 62(Suppl 1):57-64.
14. Martínez L, Castillo-Martínez L, Castro-Eguiluz D, Copca-Mendoza ET, Pérez-Camargo DA, Reyes-Torres CA, et al. Nutritional assessment tools for the identification of malnutrition and nutritional risk associated with cancer treatment. *Rev Invest Clin.* 2018;70(3):121-125.
15. Detsky A, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Meldeson RA et al What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8-13.
16. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:779-785.
17. Ortiz CJ. Análisis de las guías clínicas en Oncología. *Nutr. Hosp.* 2016 ;33(Suppl 1):40-49.
18. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enter Nutr.* 2009;33:472-500.
19. Heinonen OP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035.
20. Omenn G., Goodman G., Thronquist MD., et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-55.
21. Dewey A, Baughan C, Dean TP, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. Jan 24;(1):CD004597.
22. D'Eliseo D, Velotti F. Omega-3 Fatty Acids and Cancer Cell Cytotoxicity: Implications for Multi-Targeted Cancer Therapy. *J Clin Med.* 2016;5(2). pii: E15. doi: 10.3390/jcm5020015.
23. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J, Goedhart A, Lundholm K, Nitenberg G, Stratton RJ. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28:5-23.
24. Finocchiaro C, Segre O, Falla M, Monge T, Scigliano M, Schena M, et al. Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2012;108(2):327-33.
25. Serna-Thomé G, Castro-Eguiluz D, Fuchs-Tarlovsky V, Sánchez-López M, Delgado-Olivares L, Coronel-Martínez J et al. Use of functional foods and oral supplements as adjuvants in cancer treatment. *Rev Invest Clin.* 2018;70(3):136-146.
26. Cabrera A, Mach N, Flavonoides como agentes quimiopreventivos y terapéuticos contra el cáncer de pulmón *Rev. Esp Nutr. Diet* 2012;16(4):143-153.
27. Tang NP, Zhou B, Wang B, Tu RB, Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis *JPN J Clin Oncol* 2009;39:352-59.

3.3. Cuidados Paliativos (CP)

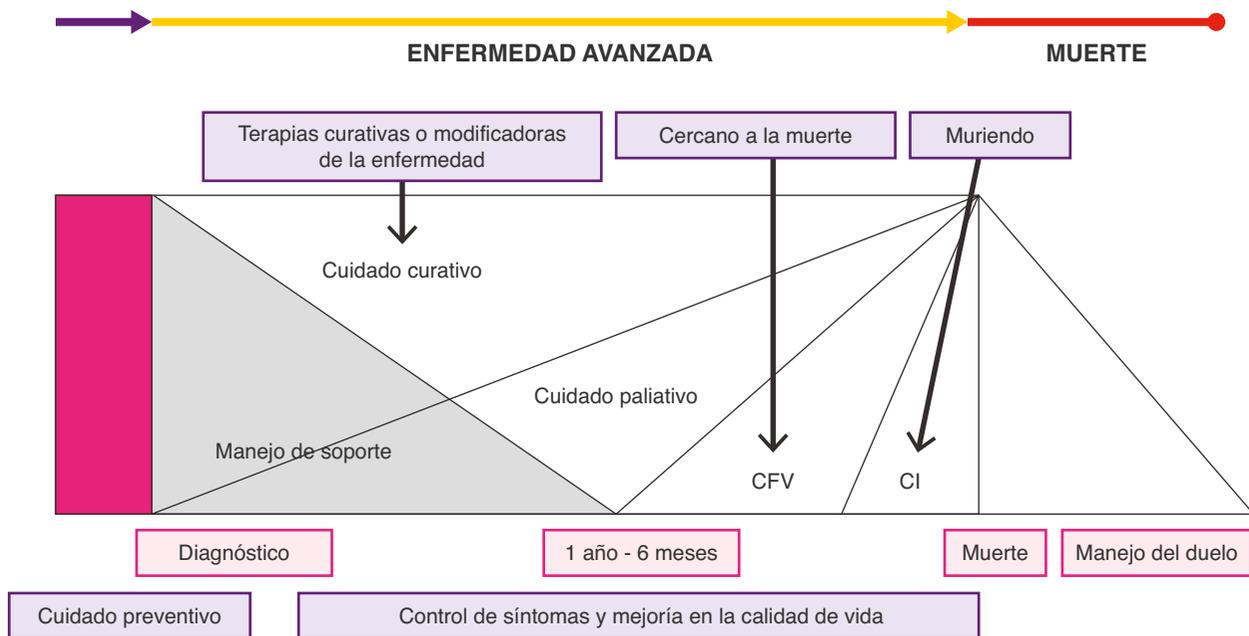
Introducción

La Organización Mundial de la Salud¹ (OMS) los define como “el cuidado que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias que enfrentan los problemas asociados con una enfermedad potencialmente mortal, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana y de una impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales”. Los CP deben comenzar en las fases tempranas del diagnóstico de la enfermedad, simultáneamente con los tratamientos oncológicos². Esta guía enfatiza la necesidad de brindar una atención conjunta e incluyente desde el momento del diagnóstico de CPCNP, no exclusivamente en la fase terminal.

Existen distintos modos de responder a las necesidades de atención de los enfermos terminales. Actualmente, el modelo integral-integrado es el más aceptado y las observaciones sugieren que brindar CP desde etapas tempranas a los pacientes con enfermedad metastásica tiene un efecto positivo en la calidad de vida, estado de ánimo y supervivencia, cuando se compara con el manejo estándar; es decir, con la ausencia de CP tempranos³. No obstante, existen publicaciones que mencionan que la referencia tardía a los servicios de CP se debe al temor de alarmar a los pacientes y a sus familiares⁴.

Es importante vincular la atención paliativa durante cada fase de la enfermedad, de tal manera que el paciente reciba atención adecuada y de calidad: Proporcionándole calidad de vida desde el momento del diagnóstico, intensificando los CP en los estadios avanzados, inducir siempre alivio de dolor y los síntomas aunado a un acompañamiento oportuno al paciente hasta el final de la vida, y a su familia en la etapa duelo (figura 3.4).

Figura 3.4 • Modelo de atención para cuidados paliativos^{2,3}



CFV: Cuidado al final de la vida; CI: Cuidado integral.

Dolor como primer síntoma

Es uno de los síntomas que más sufrimiento produce en cualquier enfermedad y constituye un problema básico de salud en todo el mundo. Sin embargo, con frecuencia no recibe el tratamiento adecuado por razones culturales, religiosas, actitudes de la sociedad y de los profesionales sanitarios, así como por motivos políticos y económicos^{5,6}.

Es un síntoma común en el CPCNP y una de las principales causas de atención en los departamentos de urgencias⁷. Puede ser causado por invasión tumoral, compresión de tejidos blandos o estructuras neurales (70%)⁸⁻¹¹ así como por abordajes diagnósticos y/o terapéuticos para el cáncer (biopsias, punciones, abordajes quirúrgicos, quimioterapia, radioterapia) que alcanzan hasta 20%; en el 10% restante la causa del dolor no está relacionada con el cáncer o el tratamiento.

El alivio del dolor como derecho humano

Desde el punto de vista ético, aliviar el dolor es un derecho del ser humano y una obligación de los profesionales sanitarios. La responsabilidad de los profesionales en lo que respecta a proporcionar un control adecuado del dolor está recogida en el Juramento Hipocrático y en la Declaración de Ginebra que exige ante todo velar por la salud del paciente⁴.

Desde un punto de vista legal, la jurisprudencia internacional en materia de derechos humanos obliga a los Estados firmantes a proteger con todos los recursos a su alcance la prerrogativa que la misma garantiza, sin establecer expresamente la facultad a un alivio adecuado del dolor. Sin embargo, el derecho a la salud lleva implícito el adecuado tratamiento del dolor³. La OMS¹ determinó que el alivio del dolor es un derecho fundamental y que incurre en una falta de ética grave aquel profesional de la salud que impida a un ser humano el acceso a la posibilidad de alivio del mismo. La OMS ha dictado los criterios indispensables para un buen control del dolor, entre los que recoge la adecuada formación de los profesionales de la salud y la disponibilidad de fármacos para el tratamiento del dolor^{1,4}.

Clasificación del dolor

Dolor nociceptivo: Resulta de la activación “fisiológica” de los nociceptores. Por tanto, no existe lesión asociada del sistema nervioso sino que éste, se comporta como transductor de los estímulos desde el receptor periférico al cerebro (áreas corticales y subcorticales), pasando por la médula espinal, este se divide a su vez en somático y visceral. El dolor somático se presenta por afección de las partes blandas y óseas, es bien localizado y se describe como punzante, agudo, pulsátil o compresivo.

El dolor nociceptivo visceral involucra órganos, es difuso en cuanto a su localización y se percibe en un área mayor o es referido; es punzante, profundo o palpitante.

Dolor neuropático: Definido por la Sociedad Internacional para el Estudio del Dolor¹² (IASP por sus siglas en inglés) como “el que se origina a consecuencia directa de una lesión o enfermedad. que afecta al sistema somato sensorial”. Cerca del 20% del dolor crónico es neuropático. Lesiones del sistema nervioso periférico o central provocan cambios neuroplásticos que se traducen en síntomas y signos específicos característicos de este tipo de dolor. Las diferencias entre ambos tipos de dolor se resumen en la tabla 3.5.

Clasificación: El dolor neuropático puede ser de origen periférico o central. El periférico se produce por lesiones de nervio periférico, plexos nerviosos o en las raíces medulares dorsales. El dolor neuropático de origen central suele generarse por lesiones en la médula espinal y/o cerebro.

Tabla 3.5 • Características del dolor neuropático y nociceptivo¹³

Características clínicas	Dolor neuropático	Dolor nociceptivo
Causa	Daño al sistema nervioso (SN), usualmente acompañado de cambios mal adaptativos	Daño actual o potencial al tejido
Descriptor	Lancinante, urente, punzante	Agudo, palpitante, presión
Déficit motor	Puede haber déficit si hay nervios afectados. Distonias y espasticidad si hay lesiones del SNC o periféricas (síndrome dolor regional complejo)	Puede haber debilidad por dolor
Hipersensibilidad	Dolor a menudo evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos	Poco común, salvo en territorio vecino a la lesión
Carácter	Es frecuente la irradiación distal	Irradiación es poco común y en general proximal a lesión
Paroxismos	Exacerbaciones frecuentes e impredecibles	Poco comunes, asociados a actividad
Signos autonómicos	Cambios de color, temperatura, edema, diaforesis, en 30-50% de pacientes	Poco común

El tratamiento basado en el mecanismo fisiopatológico es más efectivo que el razonado por la enfermedad. Las respuestas individuales al tratamiento farmacológico del dolor neuropático son variadas e impredecibles. Se debe llegar a encontrar la medicación o combinación de fármacos que sean bien tolerados y con la menor cantidad de efectos adversos posibles.

Actualmente hay consenso que es necesario efectuar tratamiento multimodal. Se han publicado numerosas guías y algoritmos de manejo de dolor neuropático basados en medicamentos con mayor evidencia de efectividad, de acuerdo a las diferentes formulaciones y usos clínicos.

Los grupos de fármacos con evidencia más clara en el manejo del dolor neuropático incluyen los antidepresivos tricíclicos y duales, los neuromoduladores o gabapentinoides, anestésicos locales, opioides y anticonvulsivantes (tabla 3.6).

Tabla 3.6 • Fármacos para el tratamiento del dolor neuropático¹⁴

TIPO DE FÁRMACO	CARACTERÍSTICAS	
Primera línea en dolor neuropático localizado (DNL)	<ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína en parche • Lidocaína en gel • Capsaicina en parche o tópica • Toxina botulínica A 	
SISTÉMICOS		
Primera línea	Antidepresivos	Tricíclicos: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Amitriptilina</i> Duales: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Duloxetina</i> • <i>Venlafaxina</i>
	Neuromoduladores (Gabapentinoides)	Gabapentina Pregabalina
Segunda línea	Opioides (Primera línea si EVA >7)	Liberación rápida: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Tramadol</i> • <i>Morfina</i> Liberación lenta: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Oxicodona</i> • <i>Metadona</i> Transdérmica: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Buprenorfina</i> • <i>Fentanilo</i>
Tercera línea	Anticonvulsivantes	Carbamazepina Oxcarbamazepina Lamotrigina
Otros		Ketamina

Evaluación del dolor

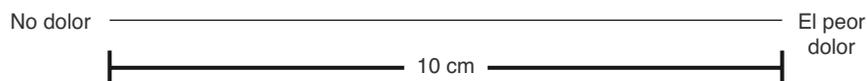
Se ha documentado que el dolor oncológico presenta generalmente las siguientes características¹⁵:

1. Se debe al tumor en 92,5% de los casos.
2. La mayoría de los pacientes reportan que va de 6 a 7, "dolor moderado" según EVA.
3. El promedio de dolor tiene una intensidad de 3 a 4 "dolor leve", según EVA.
4. Hasta 24,8% de los pacientes refieren dolor en más de un sitio.
5. El tiempo de duración promedio del dolor es de 5 a 10 meses.
6. Hasta 47% de los pacientes presentan dolor nociceptivo.
7. Hasta 64 % de los pacientes con enfermedad avanzada presentan una EVA 8 a 10 "dolor severo".

La estimación de la intensidad del dolor se debe realizar con escalas que sean de fácil utilización e interpretación. Éste es el motivo por el cual las escalas unidimensionales son las más empleadas en los estudios clínicos controlados; mientras que en el paciente oncológico las más frecuentes utilizadas son la escala visual análoga¹⁶ (EVA, 65% de los estudios), la escala verbal numérica (EVN, 20%) y la escala verbal análoga (EVERA, 20%) (Figura 3.5-A). Se han propuesto puntos de corte en la escala verbal numérica (intensidad del dolor de 0 a 10) correspondientes a la escala verbal análoga de cuatro puntos (ausencia de dolor y dolor leve, moderado y severo) (figura 3.5- B).

Figura 3.5 • Escalas unidimensionales¹⁶

Escala visual análoga



A Escala VI RRAI numérica

Califique del 0 al 10 la intensidad de dolor. El cero corresponde a la ausencia de dolor y el 10 al peor dolor.

Escala VI BRAI análoga

Califique la intensidad de su dolor en: no dolor, dolor leve, dolor moderado y dolor severo.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Leve				Moderado			Severo		

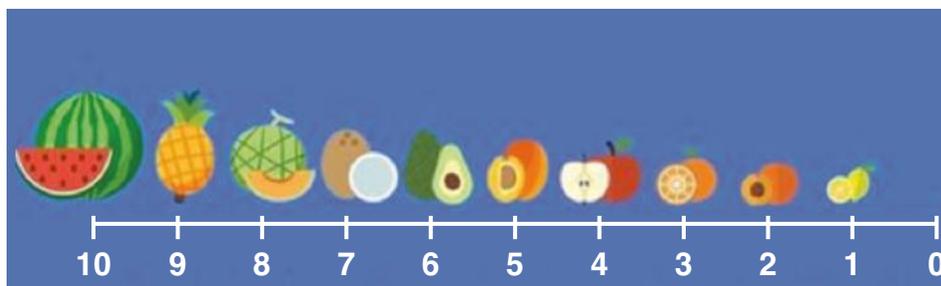
También se cuenta con escalas especiales para los niños que se valen de expresiones faciales; así, la sonrisa significa ausencia de dolor y la tristeza representa un dolor intenso¹⁵ (figura 3.6).

Figura 3.6 • Escala de rostros¹⁶

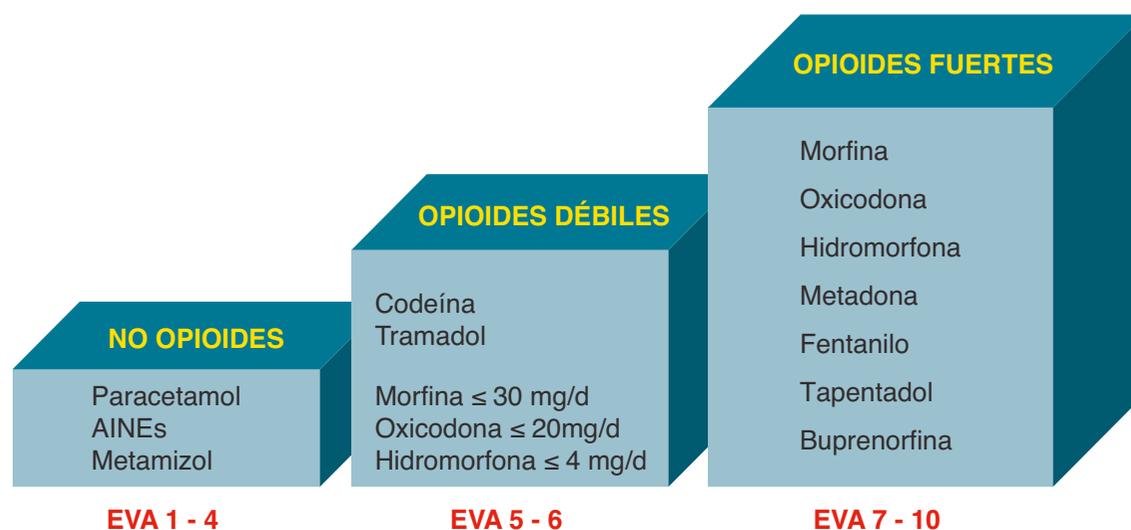


Se han descrito escalas para pacientes con limitaciones intelectuales que intentan facilitar la medición de la intensidad del dolor, como la escala frutal análoga ideada por Olivares Durán y publicada por Rebollar y colaboradores¹⁷, la cual compara frutas de diversos tamaños, desde las pequeñas hasta las grandes, tratando de establecer un símil numérico creciente que ha resultado útil en los pacientes analfabetos (figura 3.7).

Figura 3.7 • Escala frutal análoga¹⁷



La OMS^{18,19} ha sido pionera en el diseño de la llamada "escalera analgésica" (Figura 3.8), donde propone el uso de forma gradual y combinada de distintos fármacos según la intensidad y características del dolor del paciente. Entre ellos destacan los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los analgésicos opioides débiles como codeína, tramadol y dextropropoxifeno; y opioides fuertes (morfina, hidromorfona, buprenorfina, metadona, fentanilo, oxicodona).

Figura 3.8 • Escalera analgésica de la OMS¹⁹

El uso de los analgésicos opioides depende de la severidad del dolor y, por su seguridad, han demostrado que son fármacos de elección en el dolor crónico. Desafortunadamente, existe mucho subtratamiento. Se han descrito barreras ante el tratamiento adecuado, como la opiofobia, tanto de médicos como de pacientes, por el miedo a crear adicción y tolerancia, así como falta de disponibilidad de morfina y otros opioides potentes²⁰. El plan analgésico ideal no se limita a disminuir en forma temporal el dolor, sino a evitarlo de una manera efectiva para obviar la experiencia desagradable del dolor, proporcionando un nivel de conciencia adecuado²⁰. El abordaje farmacológico de los pacientes con dolor oncológico se establece por etapas, ligado al tipo de dolor, a su intensidad y a su frecuencia, sin olvidar otros factores de sufrimiento inducidos por el dolor o su manejo y por la enfermedad oncológica, como son la depresión, la náusea, el vómito, la constipación, la retención urinaria, etc. Siempre se deben combinar fármacos de acuerdo con la respuesta analgésica.

Recomendaciones generales para el uso de opioides

Los opioides se deben administrar de forma regular y no “a demanda”, sino a las dosis correctas, individualizadas para cada paciente, y a intervalos apropiados en relación con la duración de acción (Tabla 3.7). La vía oral se considera de primera elección. En todos los pacientes, además de la pauta fija para el control del dolor, se deben prescribir dosis de rescate en una forma de liberación rápida, así como prevenir y tratar precozmente los efectos secundarios más frecuentes de los opioides, pautando laxantes y/o antieméticos^{20,21,22}.

Dosis de rescate y reajuste de las dosis

Para iniciar un tratamiento o titular dosis, se preferirá el uso de formas de liberación rápida; luego de establecer la dosis óptima diaria, se podrá administrar la misma en forma de liberación sostenida (Recomendación I A). Si un paciente tratado en forma correcta con un analgésico opioide como morfina, empieza a presentar dolor por cáncer en forma inesperada, se debe administrar una dosis de rescate.

El rescate consiste en administrar una cantidad adicional equivalente al 10% la dosis total prescrita para 24 horas de la dosis del opioide que recibía cada 30 minutos. A pesar de su empleo, no se deben modificar ni las dosis ni los horarios convenidos con anterioridad.

Tabla 3.7 • Analgésicos opioides potentes recomendados de acuerdo con la evidencia específica para el manejo del dolor por cáncer (Modificada de Guevara LU et al²²)

Opioide fuerte	Dosis	Comentario
Morfina	Iniciar con 30 a 60 mg por vía oral (liberación inmediata) e ir titulando la dosis según el EVA del paciente. Iniciar con 5 a 10 mg, vía SC.	Nivel de evidencia I A. Presentación en ampollas, tabletas de liberación inmediata y de liberación prolongada.
Fentanilo	200 mcg para 24 horas en infusión continua. Dosis inicial de 12,5 mcg vía transdérmica según EVA del paciente	Nivel de evidencia II B. Presentación en ampollas y parche transdérmico.
Oxicodona	Iniciar 5 mg a 10 mg, VO, cada 8 a 12 horas con tabletas de liberación inmediata e ir titulando la dosis según el EVA del paciente.	Nivel de evidencia I B. Presentación en tabletas de liberación inmediata y de liberación prolongada.
Metadona	Iniciar 5 mg a 10 mg, VO, cada 8 a 12 horas e ir titulando la dosis según el EVA del paciente	Nivel de evidencia I B. Fármaco de elección para pacientes con insuficiencia renal y con antecedentes de consumo de ilícitos.

EVA: Escala visual analógica; SC: Subcutánea; VO: Vía oral.

Dentro de las barreras en el uso de opioides para el manejo óptimo del dolor oncológico en Venezuela se encuentran la falta de disponibilidad, regulación restrictiva para la obtención de opioides, problemas económicos para su adquisición por parte del paciente, falta de seguridad social. La condición actual de nuestro país es compleja. Por lo anterior, recomendamos tomar en cuenta estos aspectos para que, al abordar al paciente, se respeten sus derechos humanos, y éste reciba control del dolor en su tratamiento integral.

En las tabla 3.8 se describen los distintos analgésicos opioides débiles con la dosis respectiva y la equivalencia analgésica con la morfina, así como su grado de recomendación y en la tabla 3.9, igualmente se describen los analgésicos no opioides.

Tabla 3.7 • Analgésicos opioides débiles recomendados en el manejo del dolor por cáncer (Modificado de Guevara LU et al²²)

Opioide débil	Dosis	Dosis máxima	Dosis equianalgésica*	Comentario
Tramadol	25-50 mg vía oral cada 6-8 horas	400 mg	1:10	Nivel de evidencia II B. Precaución en pacientes cardiopatas y con MT cerebral.
Codeína	30 mg cada 4 o 6 horas	360 mg	1:12	En Venezuela, la presentación de la molécula de codeína viene combinada con AINES, lo que limita su administración

Relación 1:10 1 mg de morfina equivale a 10 tramadol; Relación 1:12 1 mg de morfina equivale a 12 codeína

El paracetamol y el metamizol no se clasifican como AINES. Se puede asociar paracetamol y metamizol con otros AINES. No se deben mezclar AINES con el mismo mecanismo de acción

Respetando los tres abordajes elementales para el manejo del dolor: modificar la causa del dolor, cambiar la percepción central del dolor y bloquear la transmisión de los impulsos dolorosos hacia al sistema nervioso central. Conocer la historia natural del cáncer, el dolor, las enfermedades concomitantes y el estado psicológico, familiar, social, espiritual y económico es esencial para individualizar un plan de manejo integral. Dicho plan debe ser evaluado regularmente para optimizar la calidad y la duración de la vida.

Tabla 3.9 • Recomendaciones de analgésicos no opioides para el manejo del dolor oncológico (Modificado de Guevara LU et al²²)

Fármaco	Mecanismo de acción	Receptores	Metabolismo	Acción	Dosis máxima
Paracetamol	Central	Receptores de serotonina y vía serotoninérgica descendente	Hepático	Antipirético y analgésico sin acción antiinflamatoria	4 gramos/día 2 gramos/día en ancianos
Metamizol	Central de inicio rápido	Receptores de serotonina y vía serotoninérgica descendente	Hepático	Analgésica y antipirética sin acción antiinflamatoria ni antiagregante plaquetaria	6 gramos/día. Se puede administrar vía SC
Ketorolaco	Inhibidor COX, síntesis de prostaglandinas		Hepático	Buena acción analgésica. Poca acción antiinflamatoria	VO 40 mg/día VEV/IM 120 mg/día. Ajuste renal creatinina = 170 – 442 mmol/L, 60 mg/día
Ibuprofeno	Inhibición PGE2 de efecto rápido		Hepático, unión a proteínas plasmáticas	Potente acción analgésica y antiinflamatoria. Buena penetración al tejido sinovial.	2400 mg/día
Ketoprofeno	Inhibición PGE2 de efecto rápido		Hepático, unión a proteínas plasmáticas	Potente acción analgésica y antiinflamatoria. Buena penetración al tejido sinovial.	300 mg/día
Naproxeno	Inhibición PGE2 de efecto rápido		Hepático, unión a proteínas plasmáticas	Potente acción analgésica y antiinflamatoria. Buena penetración al tejido sinovial.	1000 mg/día
Diclofenac	La inhibición de COX-1 inhibe la síntesis de fosfolipasa A		Hepático	Potente acción analgésica y antiinflamatoria	200 mg/día
Nimesulide	COX-2 selectivo		Hepático	Acción analgésica y antiinflamatoria	300 mg/día
Meloxicam	COX-2		Hepático	Potente acción analgésica y antiinflamatoria. Buena penetración al tejido sinovial.	15 mg/día
Celecoxib	Inhibidor selectivo de COX-2		Hepático	Potente acción analgésica y antiinflamatoria. Buena penetración al tejido sinovial.	400 mg/día

COX: Ciclooxygenasa; PGE2: Prostaglandina E2; IM: Intramuscular; SC: Subcutánea; VO: Vía oral; VEV: Vía endovenosa.
El paracetamol y el metamizol no se clasifican como AINES. Se puede asociar paracetamol y metamizol con otros AINES. No se deben mezclar AINES con el mismo mecanismo de acción

Manejo y control de otros síntomas

Tos

La tos es el síntoma más frecuente: 65% de pacientes, y en 25% de éstos la tos es productiva²³. Las causas más frecuentes son la obstrucción intrínseca o extrínseca de tráquea y bronquios proximales²¹. La primera medida en el abordaje de la tos en CPCNP es el tratamiento farmacológico, siempre que sea posible²³. En los casos de tos primaria, la quimioterapia (QT) y, sobre todo, la radioterapia (RT) son medidas de probada eficacia.

La elección del fármaco y las vías de administración dependen de la situación individual del paciente, de los efectos secundarios o interacciones y de la experiencia de uso en CPCNP.

Opioides: Es el grupo de fármacos más utilizado y que mejores resultados ha mostrado. La codeína y la morfina han sido ampliamente estudiadas.

La morfina será el fármaco de elección en presencia de dolor y/o disnea asociados a la tos. A dosis de 10 a 15 mg/24 h, por vía IV, o 5 a 10 mg cada 4 a 6 h, por vía oral (Recomendación I A).

Cromoglicato sódico en gotas ha mostrado eficacia en la tos en CPCNP (Recomendación I A).

En caso de precisar un opioide débil, la primera opción es codeína o dextrometorfano (Recomendación II B).

La QT puede disminuir síntomas como tos intratable¹⁸ (Recomendación I B).

Disnea

Este síntoma puede estar presente en 15% de los pacientes al momento del diagnóstico de CPCNP, y su porcentaje puede aumentar a 65% con el avance de la enfermedad. De acuerdo con la ATS, su prevalencia es elevada y puede desarrollarse hasta en 90% de los pacientes²⁴. Sus causas reversibles, como la insuficiencia cardíaca (IC), exacerbación de la EPOC, asma, broncoespasmo, arritmias cardíacas, anemia, derrame pleural o pericárdico, infección bronquial, embolismo pulmonar o síndrome de la vena cava superior (SVCS) deben ser tratados con abordaje específico.

El Cuestionario de Evaluación de Síntomas de Edmonton²⁵ (ESAS) se utiliza en pacientes que reciben cuidados paliativos y con cáncer avanzado desde su desarrollo inicial por Bruera en 1991. Se ha aplicado en la práctica clínica e investigación en el ámbito hospitalario, en atención a domicilio e incluso para el seguimiento de síntomas telefónicamente (Recomendación 1 A). En cuanto al oxígeno se refiere, se concluye que hay evidencia débil de que el oxígeno pueda disminuir la disnea en reposo en pacientes seleccionados, pero se desconoce el beneficio que se puede obtener²⁶.

Por su parte, los opioides son efectivos por vía oral o parenteral, y su respuesta terapéutica es adecuada. Existe insuficiente evidencia sobre su uso por vía inhalada. Los más empleados para el manejo de este síntoma son morfina, dehidrocodeína y diamorfina, sin que produzcan efectos perjudiciales sobre los gases arteriales o sobre la saturación de oxígeno²⁷ (Recomendación I A).

Los grupos de fármacos recomendados incluyen a las benzodiacepinas, cuyo prototipo es midazolam, ampliamente utilizado por vía subcutánea, ya sea administrado en forma intermitente o continua, así como los neurolepticos (prototipo: levopromazina) y haloperidol.

la dosis de inducción de midazolam en bolo en pacientes que no tratados previamente con benzodiacepinas o frágiles²⁷ es de 2,5-5 mg, mientras que la dosis de rescate es de 0,5 a 2,5 mg, y la dosis inicial en infusión continua es de 0,4-0,8 mg/h. Entre pacientes con uso previo de benzodiacepinas, la dosis de inducción en bolo del haloperidol es de 2,5-10 mg, la dosis de rescate es de 5-10 mg, y la dosis inicial en infusión continua de 1-2 mg/h (Tabla 3.10).

Hemoptisis

Hasta el 10% de los pacientes con CPCNP avanzado presenta hemoptisis, la cual puede causar angustia en el paciente, en su familia y en el equipo de salud. El riesgo vital por hemoptisis es consecuencia de la inundación hemática del árbol traqueobronquial, más que de complicaciones hemodinámicas propias de toda hemorragia²⁴. Las causas pueden ser invasión tumoral local, factores sistémicos (medicamentos), supresión de la médula ósea, QT y RT; enfermedades concomitantes (cirrosis o insuficiencia hepática). El tratamiento debe ser individualizado y acorde con la posibilidad de reversión o control del sangrado, existencia de episodios previos, situación actual y pronóstico vital del paciente (Recomendación I B).

Tabla 3.10 • Fármacos de elección para el tratamiento de la disnea²⁸

Fármacos de primera línea	Fármacos coadyuvantes
Pacientes en tratamiento con opioides: aumentar la dosis en 25-950%	Prometazina: 25mg/8-12 h o a demanda.
	Clorpromazina: 7,5-25 mg VO o SC c/6 a 8 h, o a demanda.
Pacientes que no toman opioides: morfina 2,5-5 mg VO c/4 h; oxicodona 2,5-5 mg VO c/4.	Benzodiacepinas si ansiedad o pánico asociados.
	Lorazepam 0,5 mg-1 mg c/4 a 12 j VO o a demanda.
	Midazolam SC 2-5 mg c/4 (recomendación del consenso).

Arrieta O, et al. *Consenso de Cáncer de Pulmón. Rev Invest Clin* 2013;65 (Supl. 1): s5-s84.

Midazolam pre cargada en una jeringa (5-10 mg) para sedación SC o EV de emergencia; en la mayoría de las ocasiones estos eventos se presentan en los últimos días de vida, y el escenario usual es el domicilio del paciente, por lo cual no recomendamos medidas extraordinarias como intubación o transfusiones (Recomendación II A).

Delirium

Se trata de un síndrome neurocognitivo que ocurre comúnmente en poblaciones de mayor edad y personas con cáncer, particularmente en aquellos con enfermedad avanzada y en las últimas horas o días de la vida²⁹.

Además de estar asociado a un mayor riesgo de mortalidad y causando una morbilidad física significativa, el delirio es a menudo una experiencia angustiante, no solo para los pacientes, sino también para familias y cuidadores profesionales.

Herramientas validadas para detectar delirio en pacientes con cáncer: Se ha desarrollado una variedad de herramientas de detección para el delirio. Pocos son los estudios de validación se han llevado a cabo en pacientes oncológicos o han incluido suficiente diagnóstico médico, detalle para permitir la determinación de si las personas con cáncer incluido en el estudio.

El estándar actual para el diagnóstico son el DSM-V y CIE-10, y algunas herramientas como el *Cognitive Assesment Method* (CAM) son utilizadas para el tamizaje de pacientes en CP.

El tratamiento se basa en la prevención, para lo que existen protocolos, e identificación y manejo de factores precipitantes^{29,30}. El haloperidol es el fármaco de elección, aunque otros antipsicóticos de segunda generación pueden ser una alternativa válida.

Manejo farmacológico: Es fundamental tener en cuenta el tipo de paciente a tratar. Existe evidencia del manejo de delirium en población general, en ancianos, en cáncer y cuidados paliativos que difieren en algunos aspectos. La mayoría de los estudios en pacientes oncológicos tienen dificultades metodológicas que no permiten realizar recomendaciones absolutas, y de la misma forma la FDA no ha aprobado el uso de ninguna droga con este fin²⁹.

La evidencia es insuficiente para recomendar el uso rutinario de herramientas de detección para hacer un diagnóstico de delirio en el cáncer pacientes (Recomendación III C).

A pesar de lo descrito, en general, las revisiones y guías clínicas coinciden en el uso de haloperidol como primera línea de tratamiento en delirium hiperactivo por corto tiempo²⁹⁻³² y es el fármaco de elección de la mayoría de los especialistas de cuidados paliativos (Tabla 3.11), (Recomendación II A).

La rotación o cambio de opioides es la estrategia habitual que se lleva a cabo si existen signos de neurotoxicidad, a menos que el paciente esté al final de la vida²⁹⁻³². Esta sencilla estrategia puede

Tabla 3.11 • Intervención farmacológica para el tratamiento del delirio en pacientes con CPCNP³¹

Medicamentos	Dosis sugerida
Antipsicóticos de primera generación	
Haloperidol	0,5 – 1 mg VO o SC, stat. Pacientes ancianos 0,25 – 0,5 mg
Levopromazina	5 – 125 SC, stat Pacientes ancianos: 0,25 – 0,5 mg
Clorpromazina	12,5 – 25 mg VO stat
Antipsicóticos de segunda generación	
Olazapina	2,5 – 5 mg VO o SC
Quetiapina	25 mg VO, stat
Risperidona	0,5 mg VO, stat
Antipsicóticos de tercera generación	
Aripiprazol	5 mg VO o IM, stat
Benzodiacepinas	
Midazolam	2,5 mg – 1 mg, SC o EV cada hora (dosis máxima 5 mg)
Lorazepam	1 mg VO, stat (Dosis máxima 2 mg)

EV: endovenoso; SC: subcutáneo; stat: de inmediato; VO: vía oral.

conducir a una reducción en la acumulación de neuroexcitadores metabolitos opioides del primer opioide mientras que en el mismo tiempo también mejora o mantiene la analgesia. Sin embargo, sigue habiendo una falta de pruebas de alto nivel para esta estrategia en pacientes con delirium^{30,31}. Una gran parte de pacientes desarrolla toxicidad por opioides, ya sea en asociación con dosis cada vez mayores especialmente si el dolor oncológico es poco sensible a los opioides, con una acumulación de metabolitos opioides causados por insuficiencia renal, tolerancia rápida o con sensibilidad a los opioides²⁹⁻³². Uno de los efectos de la toxicidad es el delirio; por lo tanto, la rotación de opioides con una reducción de la dosis equianalgésica de opioides en un 30% o 50%, puede ser útil para aliviarlo²⁹.

Recomendaciones

- La rotación de morfina a fentanilo o metadona es una estrategia eficaz en el contexto del delirio relacionado con los opioides (Recomendación II B).
- En el delirio asociado a los opioides se disminuye la dosis o se cambia a un opioides diferente con una reducción de la dosis equianalgésica de 30% a 50%.
- La administración de haloperidol o risperidona no tiene beneficio demostrable en el manejo sintomático de delirio leve a moderado y no se recomienda en este contexto (Recomendación I D).
- La administración de olanzapina puede ofrecer beneficios en el tratamiento sintomático manejo del delirio (Recomendación III C).

Referencias

1. WHO. Definition of palliative care. Available from URL <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/revision> 18 marzo 2018.
2. Boxer MM, Vinod SK, Shafiq J, Duggan KJ. Do multidisciplinary team meetings make a difference in the management of lung cancer? *Cancer* 2011;117(22):5112-20.
3. Swetz K, Mansel J Ethical Issues and Palliative Care. *Intensive Care Unid Clin* 2013;31:657-65.
4. Martínez C, Collado J, Rodríguez J, Moya Riera J. El alivio del dolor: un derecho humano universal. *Rev Soc Esp Dolor* 2015;22(5):224-230.
5. Sistema Nacional de Salud. Estrategia en cuidados paliativos. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
6. The National Palliative Care Program. Australian Government. Guidelines for a palliative approach in residential aged care. National Health and Medical Research Council, 2006.
7. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer. *Chest* 2007; 132(3 suppl.):S368-S403.

8. Cooley ME. Symptoms in adults with lung cancer: a systematic research review. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(2):137-53.
9. Mayer DK, Travers D, Wyss A, Leak A, Waller A. Why do patients with cancer visit emergency departments? Results of a 2008 population study in North Carolina. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2683-88.
10. Portenoy RK. Cancer pain. *Epidemiology and syndromes*. *Cancer* 1989;63:2298-307.
11. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):97-107.
12. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain*, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
13. Cohen S, Mao J Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications *BMJ* 2014;348:f7656.
14. Velasco M. Dolor Neuropático. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25:625-634.
15. Odriozola Gojenola M, Basterretxea Oiarzabal J. ¿Se utiliza adecuadamente la analgesia en los pacientes terminales?. *Aten Primaria* 2015;47:396-98.
16. Méndez D, Hernández M, Lecona A, Aguilar A. Dolor oncológico: actualización de manejo de dolor en cuidados paliativos Mexico 2015.
17. Rebollar, R; García V Palacios, M. Escalas de Valoración de Dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2015;9:94108.
18. Bistre Cohén S. Actualidades en el manejo del dolor y cuidados paliativos. Editorial Alfil, México 2015. Disponible en <https://www.caja-pdf.es/2017/12/26/actualidades-en-el-manejo-del-dolor-y-cuidados-paliativos/>
19. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician* 2010;6:514-17.
20. Gómez del Valle M. Zertuche-Maldonado T, Bruera E. Compensación química y adicción a opioides: evidencia, valoración de riesgo y manejo en pacientes con cuidados paliativos. *Medicina Paliativa*, <https://doi.org/10.1016/j.medipa.2016.12.002>. Disponible online 26 February 2018
21. Salomón-Salazar ML, Gayosso-Cruz O, Pliego-Reyes CL, Zambrano-Ruiz E, Pérez-Escobedo P, Aldrete-Velasco J. Propuesta para la creación de unidades de cuidados paliativos en México. *Med Int Mex* 2008;24(3): 224-29.
22. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, Ochoa-Carrillo F, Fernández-Orozco A, Bernal-Sahagún R. Parámetros de práctica para el manejo del dolor en cáncer. *Cir Ciruj* 2006;74:381-396.
23. Estefan B, LeGrand S. Management of cough in advanced cancer. *J Supp Oncol* 2004;2(6):523-27.
24. Smith CB, Nelson JE, Berman AR, Powell CA, Fleishman J, Salazar-Schicchi J, Wisnivesky JP. Lung cancer physicians' referral practices for palliative care consultation. *Ann Oncol*. 2012;23(2):382-87.
25. Carvajal Valcárcel A, Martínez García M, Centeno Cortes C. Versión española del Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): un instrumento de referencia para la valoración sintomática del paciente con cáncer avanzado. *MEDIPAL*. 2013;20:143-49.
26. Julià i Torras J, Porta-Sales J. El día a día en cuidados paliativos. ¿Prescribiría usted oxigenoterapia domiciliaria a un paciente con disnea sin hipoxemia? *MEDIPAL* 2017;24:96-98; doi: 10.1016/j.medipa.2015.06.001.
27. Cabezón-Gutiérrez, Delgado-Mingorance, Nabal-Vicuña, Jiménez-López et al Observational study to analyze patterns of treatment of breakthrough dyspnea in cancer patients in clinical practice. *Medwave* 2018;18(3):e7211.
28. Arrieta O, Guzman-de Alba, E, Alba-Lopez LF, Acosta-Espinoza A, Alatorre-Alexander J, Alexander-Meza JF et al. Consenso de cáncer de pulmón. *Rev Invest Clin* 2013;65 (Supl 1):S5-S84.
29. Fiedler SM, Houghton DJ. An In-depth Look into the Management and Treatment of Delirium, en *Clinical Approaches to Hospital Medicine, Advances, Updates and Controversies*. 2017;89-107; doi:10.1007/978-3-319-64774-6_7. Acceso del 20 de julio 2018.
30. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de cuidados paliativos. Disponible en <https://www.secpal.com/guia-cuidados-paliativos-1>. Revisión 25 mayo 2018.
31. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S et al; ESMO Guidelines Committee. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018 Jul 10. doi: 10.1093/annonc/mdy147. [Epub ahead of print].
32. Fuentes C, Schonfeldt M, Rojas O, Briganti MA, Droguett M, Muñoz E et al. Delirium en el paciente oncológico. *Rev. Med. Clin. Condes* 2017;28(6) 855-865.

3.4. Apoyo psicológico integral al paciente con cáncer de pulmón

Las investigaciones más recientes han demostrado la necesidad de estructurar equipos multidisciplinarios que puedan ser capaces de ofrecer una mejor calidad de vida al paciente con cáncer. Para enfrentar los flagelos ocasionados por los trastornos emocionales originados por la angustia y los episodios depresivos que ocurren durante la revelación del diagnóstico al paciente y su familia, los estados afectivos producidos por el cáncer, deben ser atendidos de manera global y hasta podríamos decir, de forma holística, enfocándonos en el área de atención psicosocial.

El cáncer de pulmón, de alta morbilidad con una alta carga de síntomas, peor pronóstico y estigma asociado a los vínculos con conductas de fumar. Tales factores aumentan la angustia psicológica y los impactos sociales negativos de la enfermedad en los pacientes y sus familias. Por lo tanto, mejorar el bienestar psicosocial para mejorar la calidad de vida (QoL) es un objetivo principal en todos los estadios del cáncer de pulmón durante el tratamiento y evolución del paciente¹.

A pesar de esta observación, el cáncer de pulmón permanece poco estudiado en el área de atención psicosocial en comparación con otros cánceres, incluso con el reconocimiento de necesidades de apoyo no satisfechas. Por lo tanto, el propósito de la presente revisión es proporcionar una visión actual sobre las intervenciones psicosociales basadas en la investigación para apoyar el bienestar de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado en todo el espectro de supervivencia, con una discusión de los hallazgos en el contexto de las tendencias en el campo y la evidencia actualizada².

Trastornos del sueño en pacientes con cáncer

La fatiga y los trastornos del sueño son los dos efectos adversos más frecuentes experimentados hasta en un 75% de los pacientes con cáncer. Es particularmente una reacción negativa trascendente relacionado al cáncer o al tratamiento y por este motivo suelen presentar insomnio, pobre calidad del sueño y duración corta del mismo, lo cual se traduce en una baja eficiencia del mismo³.

Se han descrito factores precipitantes como el diagnóstico, tipo y estadio (temprano o avanzado), dolor, náuseas y vómitos (frecuentemente asociado a los fármacos antineoplásicos), entre otros. Las interrupciones del sueño pueden persistir en sobrevivientes de cáncer aún muchos años después del diagnóstico y de haber completado el esquema de tratamiento. Apenas el 5% de estos pacientes reciben recomendaciones formales y de seguimiento para su trastorno del sueño^{4,5}.

La mayoría de estos trastornos se relacionan con síntomas como dolor, depresión, pérdida de la concentración y de otras funciones cognitivas y en numerosos estudios se ha reportado la disminución del estado funcional del paciente. Por otro lado, son causa de disminución de la tasa de curación, incremento en la recurrencia, deterioro del funcionamiento cognitivo, pérdida de la seguridad en sí mismo, abuso de medicación, pobres relaciones interpersonales, teniendo un impacto negativo en lo que refiere al estatus socioeconómicos del paciente y su familia^{6,7}.

Los trastornos del sueño pueden ser únicos o combinados e incluyen el insomnio, desórdenes respiratorios relacionados al sueño, hipersomnia, trastornos del ritmo circadiano, parasomnia, desórdenes del movimiento relacionados al sueño, los cuales están descritos en la Clasificación Internacional de los Desórdenes del Sueño (ICSD). Por ejemplo, el insomnio es perpetuado por el paciente debido a la tendencia natural de compensar la pérdida de sueño con extender su oportunidad de dormir, irse a la cama temprano o levantarse más tarde⁶. La presencia de dolor, fatiga e insomnio se consideran factores predictivos independientes en la reducción del estado funcional 8 semanas después del diagnóstico comparado con su estado tres meses antes del mismo^{8,9}. El diagnóstico usualmente demanda una evaluación detallada y especializada, requiriendo del análisis nocturno de parámetros relacionados

al sueño, lo cual puede demostrarse en la polisomnografía⁸. Esto significa que el manejo multidisciplinario con oncología, neumonología, somnología, psicología, psiquiatría y fisioterapia garantizará mejores resultados, incluso como intervención para afrontar la enfermedad y los tratamientos.

La elección de un tratamiento farmacológico adecuado es importante en vista de que el 50% de los pacientes oncológicos reciben opiáceos y psicotrópicos. Por ejemplo, los adultos mayores pueden presentar somnolencia diurna con disfunción cognitiva y motora, lo cual los hace más propensos a las caídas y fracturas. Pueden utilizarse benzodiazepinas hipnóticas y ansiolíticas, hipnóticos no benzodiazepínicos y antidepressivos sedantes, siempre vigilando la aparición de posibles efectos adversos e interacción entre fármacos^{10,11}.

Práctica psicosocial en oncología

Esta conducta se ha convertido en parte esencial en la atención de pacientes con cáncer y sus familiares, por lo que se han estandarizado ciertos principios, con el objetivo de servir como instrumento de apoyo a todo profesional implicado en tareas asistenciales en el área y modelo de referencia para el cuidado del paciente y sus familia por parte de los responsables (psicólogos, trabajadores sociales y psiquiatras).

Principios de la práctica psicosocial en oncología

- a) La atención psicosocial en oncología forma parte del cuidado integral de las personas enfermas de cáncer.
- b) El enfermo y la familia es la unidad básica de atención psicosocial en cáncer.
- c) Los pacientes y familiares deben ser informados y tener acceso a los servicios de atención psicosocial de los que la institución dispone.
- d) Los profesionales en su intervención deben respetar la dignidad e integridad del individuo.
- e) La atención psicosocial al paciente y familia debe estar disponible a lo largo de todas las fases o estadios de la enfermedad oncológica.
- f) Los aspectos psicológicos y sociales deben ser valorados por el equipo asistencial a través de instrumentos de evaluación breves (escalas análogas visuales) e indicadores de riesgo y/o necesidades sociales.
- g) Los miembros de los equipos profesionales interdisciplinarios deben respetar la experiencia y el conocimiento que cada uno de ellos posee.
- h) La práctica psicosocial debe estar basada en la evidencia y sujeta a posibles cambios para aumentar su efectividad.
- i) La formación continuada e investigación por parte de los miembros del equipo psicosocial son dos componentes esenciales para la práctica asistencial¹².

Actualmente, se ha documentado numerosas intervenciones orientadas psicosociales para apoyar la salud mental de los pacientes con cáncer^{6,8,9}. Tales intervenciones incluyen el abordaje con terapias cognitivo-conductuales (TCC), enfoques de resolución de problemas, mente-cuerpo y terapias alternativas, tratamientos de apoyo grupales y educación modalidad enfocadas^{13,14}.

Terapias Cognitivo-Conductuales (TCC)

Las TCC se basan en enfoques que ayudan a los pacientes a cambiar miedos, cogniciones distorsionados y modificar comportamiento de afrontamiento. Los participantes de TCC aprenden a monitorear, replantear pensamientos y creencias no racionales que contribuyen al afecto depresivo y/o

ansioso. Además, los pacientes aprenden alternativas para evitar situaciones que provocan ansiedad a través del análisis de desencadenantes y exposiciones a dichos detonantes.

En el estudio de Porter y colaboradores se evaluó la eficacia de un entrenamiento de habilidades de afrontamiento asistido por el cuidador y la intervención del paciente, la cual se basó en principios cognitivo-conductuales para 233 pacientes con cáncer de pulmón (limitado estadio I-III) cáncer de pulmón [NSCLC] o células no pequeñas de etapa limitada cáncer de pulmón [SCLC]) que estaban siendo sometidos a tratamiento¹⁵.

En este estudio fueron utilizadas varias metodologías, entre las cuales resaltan la realizada a través de llamadas telefónicas a pacientes y cuidadores. Tomando en cuenta condiciones particulares como: debilidad física y la ubicación distante del paciente y cuidador del centro de salud que efectuaba el estudio. El mismo se realizaba en sesiones telefónicas de 45 minutos, donde el enfoque apuntaba a la reestructuración cognitiva, resolución de problemas, comunicación, relajación y entrenamiento del ciclo de actividad-descanso¹⁶.

Los participantes (pacientes y cuidadores) mostraron una recuperación significativa en la modificación de los síntomas depresivos y mejoraron su calidad de vida, producto de las intervenciones respectivas; cabe destacar que dentro de los hallazgos se pudo evidenciar también que el tratamiento con estas herramientas parece tener mayor efectividad en pacientes en estadio I del cáncer de pulmón¹⁶.

Otro estudio en el año 2015 que utilizó un diseño pre y post tratamiento combinado de 6 semanas de TCC basada en una muestra de 25 pacientes con cáncer de pulmón de estadio no determinado para la patología y usando como fundamento la aceptación de la enfermedad y la tolerancia a los pensamientos angustiantes y síntomas, obtuvo como resultado la mejora en el diagnóstico de la angustia psicológica y la superación a la estigmatización de la enfermedad¹⁷.

Por otra parte, utilizando un TCC basado en la evidencia de disnea como signo de ansiedad, un pequeño estudio (n = 32) pre y post tratamiento se pudo evidenciar la disminución del signo en los pacientes estudiados y que dicha reducción se potencia al incorporar técnicas de relajación y meditación¹⁸.

Intervenciones mente-cuerpo

Las intervenciones mente-cuerpo tales como programas basados en *mindfulness* o plenitud mental, los cuales se fundamentan en la toma de conciencia de los distintos aspectos de nuestras vidas, aprendiendo a ser conscientes de cómo nos movemos, cómo nos sentimos tanto física como emocionalmente, y cómo respondemos o reaccionamos ante cada momento de la vida. Como concepto psicológico es la concentración de la atención y la conciencia.

El yoga y el *tai-chi* integran un enfoque holístico que enfatiza la conexión entre los estados mentales y el equilibrio fisiológico. Los programas basados en la atención plena incorporan entrenamiento en meditación y prácticas de atención plena para mejorar el manejo del estrés y reducir la depresión y la ansiedad síntomas para pacientes con cáncer¹⁹.

Kabat-Zinn desarrolló la reducción del estrés basada en *mindfulness* original (MBSR) programa de capacitación que se ha implementado posteriormente tanto en poblaciones sanas como clínicas^{19,20}.

En general, los programas tienen como objetivo ayudar a los participantes a cultivar intensificando los conocimientos de las experiencias mentales y corporales actuales, con una actitud sin prejuicios de aceptación y abiertas.

La utilización de esta técnica en pacientes con cáncer ha ido en aumento, sin embargo, su utilización sigue siendo limitada en muchos países.

Si tomamos en cuenta las investigaciones pilotos como las de Jones y colaboradores y Shannon podemos evidenciar hallazgos relacionados a la mejora del estilo de vida, disminución de procesos depresivos y angustia en pacientes con cáncer de pulmón hasta en un 25% de la muestra evaluada^{19,20}.

Tomando en cuenta lo expuesto podemos inferir, la importancia que reviste el apoyo psicosocial en los pacientes con cáncer de pulmón y sus familiares, por lo que se requiere crear consciencia en relación al trato y apoyo a los pacientes y unir esfuerzos para la formación de equipos multidisciplinares bajo este enfoque, con las siguientes recomendaciones:

- a) Control adecuado de enfermedades asociadas como depresión, ansiedad.
- b) Establecer la higiene del sueño: Incluye cambios de hábito como reducción de sustancias estimulantes (café, alcohol) y comidas pesadas, sobre todo en las noches; la práctica regular de ejercicio con diferentes programas de rehabilitación física y respiratoria, y mantener un ambiente confortable para dormir.
- c) El apoyo psicoterapéutico regular ha demostrado beneficio a los 24 meses y permite establecer un ritual del sueño, con terapias cognitivas y técnicas de relajación, así como la restricción del sueño, esto es disminuir el tiempo en cama que desencadene el sueño en horas no habituales para dormir.

Referencias

1. Vodermaier A, Lucas S, Linden W, Olson R. Anxiety after diagnosis predicts lung cancer-specific and overall survival in patients with stage III non-small cell lung cancer: a population-based cohort study. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 53(6):1057–1065.
2. Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their impact on disease progression. *Int Rev Psychiat.* 2014;26(1):31–43.
3. Otte JL, Carpenter JS, Manchanda S, Rand KL, Skaar TC, Weaver M et al. Systematic review of sleep disorders in cancer patients: can the prevalence of sleep disorders be ascertained?. *Cancer Medicine* 2015;4(2):183–200.
4. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, Davidson JR, Garland S, Samuels C et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol.* 2014;25(4):791-800.
5. Dahiya S, Ahluwalia MS, Walia HK. Sleep disturbances in cancer patients: underrecognized and undertreated. *Cleve Clin J Med.* 2013 Nov;80(11):722-32..
6. Die Trill M. Anxiety and sleep disorders in cancer patients. *EJC Suppl* 2013;11(2):216-24..
7. Roscoe JA, Kaufman ME, Matteson-Rusby SE, Palesh OG, Ryan JL, Kohli S et al. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist.* 2007;12Suppl 1:35-42..
8. Mercadante S, Girelli D, Casuccio A. Sleep disorders in advanced cancer patients: prevalence and factors associated. *Support Care Cancer.* 2004;12(5):355-59.
9. Anderson KO, Getto CJ, Mendoza TR, Palmer SN, Wang XS, Reyes-Gibby CC, Cleeland CS. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(4):307-18.
10. Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med.* 2002;54(9):1309-21.
11. Fortner BV, Stepanski EJ, Wang SC, Kasprovicz S, Durrence HH. Sleep and quality of life in breast cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24(5):471-80.
12. Gil F, Novellas A, Barbero E, Hollenstein MF, Maté J. Modelo De Atención Psico-Social En Oncología: Standards Institut Catala D'Oncologia. Documento De Consenso. *Psicooncología.* 2004;1:179-184.
13. Walker J, Sawhney A, Hansen CH, Symeonides S, Martin P, Murray G, Sharpe M. Treatment of depression in people with lung cancer: a systematic review. *Lung Cancer.* 2013;79:46– 53.
14. Hodges LJ, Walker J, Kleiboer AM, Ramirez AJ, Richardson A, Velikova G, Sharpe M. What is a psychological intervention? A meta-review and practical proposal. *Psychooncology.* 2011;20:470–478.
15. Porter LS, Keefe FJ, Garst J, Baucom DH, McBride CM, McKee DC et al. Caregiver-assisted coping skills training for lung cancer: results of a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(1):1–13.
16. Chambers SK, Morris BA, Clutton S, Foley E, Giles L, Schofield P et al. Psychological wellness and health-related stigma: a pilot study of an acceptance-focused cognitive behavioural intervention for people with lung cancer. *Eur J Cancer Care.* 2015;24:60–70.
17. Greer JA, MacDonald JJ, Vaughn J, Viscosi E, Traeger L, McDonnell T et al. Pilot study of a brief behavioral intervention for dyspnea in patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(6):854–860.
18. Deng GE, Rausch SM, Jones LW, Gulati A, Kumar NB, Greenlee H et al. Complementary therapies and integrative medicine in lung cancer diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(Suppl 5):E420S–E436S.
19. Shennon C, Payne S, Fenlon D. What is the evidence for the use of mindfulness-based interventions in cancer care? A review. *Psychooncology.* 2011;20(7):681-97.

3.5. Soporte al final de la vida

Introducción

Los pacientes en situación de enfermedad oncológica terminal y sus familiares necesitan recibir una asistencia de calidad que dé respuesta a las múltiples necesidades psicológicas, físicas, sociales y espirituales que se presentan en el proceso de morir. La muerte es uno de los actos más importantes de la vida y se debe mantener la dignidad y el respeto por el ser humano en su última etapa de la existencia. Proporcionar confort al final de la vida supone procurar una despedida serena en la cercanía de la muerte. No existe un paciente terminal típico y como toda persona tiene características individuales (tanto como el ser por sí mismo como por la enfermedad que padecen), por lo que la meta de quien interviene en esta etapa es ayudar a cada enfermo a que haga lo mejor que pueda por sí mismo, según su enfermedad, síntomas, ansiedad, temores, frustraciones, su familia, amigos, historia cultural, creencias y su capacidad o incapacidad de aceptar lo que le está pasando.

En la historia de la humanidad con frecuencia la dualidad estaba presente como líderes religiosos y curanderos a su vez como es el caso de los chamanes. Pero, en los tiempos modernos, la medicina se ha separado por el abordaje científico lo que ha resultado en un distanciamiento de la religión. El reto para los profesionales de la salud está en comprender que los pacientes, con frecuencia retoman sus creencias religiosas y espirituales, al momento de tomar una decisión en cuanto a su salud; en consecuencia, religión y espiritualidad pueden impactar la determinación en cuanto a dieta, medicamentos basados en productos animales o la preferencia del sexo de su profesional de la salud. Además, algunas religiones tienen tiempos estrictos de oración que pueden interferir con el tratamiento médico y esto debe ser respetado por los cuidadores y profesionales de la salud. Impulsados por una mejor atención oncológica de una forma integral incluyendo aspectos emocionales, espirituales y sociales para así entender y ayudar a resolver las necesidades de los pacientes con cáncer de pulmón, no solo a lo largo de la enfermedad sino también al final de la vida, las directrices internacionales, incluidas en ASCO¹, ESMO² y el Centro Integral de Cáncer³ (NCCN por *National Comprehensive Cancer Network*), definen el cuidado paliativo y de soporte al final de la vida como la atención centrada en el paciente y la familia que opta por la calidad de vida mediante una participación activa y preventiva ante el sufrimiento⁴.

De esta forma debe cuidarse y mantenerse la atención integral con una visión multidimensional desde el momento del diagnóstico. El paciente es una persona que tiene necesidades físicas, emocionales y espirituales intensas provocadas por la enfermedad, incluye al entorno familiar y social, tiene creencias y valores que deben ser respetados⁵. La importancia de esta conceptualización es la clave para el mejor manejo al final de la vida, por tanto es de gran interés dotarnos de un marco conceptual sobre la dimensión de la espiritualidad en el entorno clínico⁵.

Por consiguiente, es fundamental que los profesionales de la salud, comprometidos en la atención de estos pacientes, incluyan las necesidades culturales y espirituales del enfermo y han de estar empoderados con el conocimiento y las habilidades para responder a las necesidades del paciente y sus familiares en momento de tan alta intensidad de estrés⁶. Este conocimiento redundará en una mayor relación positiva entre el médico, el paciente y sus familiares reduciendo el riesgo de posibles errores médicos con tranquilidad y seguridad en los últimos momentos.

Aun siendo un ámbito de reciente interés académico, existe un crecimiento exponencial de las publicaciones sobre el tema. Pese a la dificultad de “expresar” en palabras los conceptos y experiencias espirituales y a la falta de consenso que todavía existe en muchos aspectos, diversos grupos de trabajo han hecho un gran empeño para ir poniendo en claro algunos conceptos.

Espiritualidad en el entorno clínico

El Grupo de Trabajo de Cuidado Espiritual de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos⁷ (EAPC por sus siglas en inglés) la define, como: “La dimensión dinámica de la vida humana que relaciona la forma en que las personas (individuos o comunidades) experimentan, expresan y/o buscan un significado, propósito y trascendencia, con la forma en que conectan con el momento, consigo mismos, con los demás, con la naturaleza, con lo significativo y/o con lo sagrado”.

Según la conferencia de expertos de Ginebra 2013⁸: “La espiritualidad es un aspecto dinámico e intrínseco de la humanidad a través del cual las personas buscan un significado, un propósito y una trascendencia últimas y experimentan una relación consigo mismos, con la familia, los demás, la comunidad, la sociedad, la naturaleza, lo significativo y lo sagrado”.

En consecuencia, la espiritualidad es parte fundamental de la dimensión humana que, a pesar de no ser un concepto novedoso, ha sido poco estudiado por el personal de salud, quizás por estar inmerso en un mundo científico y material que niega todo aquello que no se percibe por los sentidos y por no existir una definición clara del concepto. Las necesidades espirituales, como manifestación de lo humano, se encuentran igualmente relegadas y no hay un modelo claro de actuación, porque depende de cada persona. Sin embargo, todo profesional de la salud debe garantizar un cuidado de excelencia a los pacientes que enfrentan una enfermedad que causa dolor total⁵, el cual es definido como una experiencia angustiosa asociada a un daño tisular real o potencial, con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales, que incluye al sufrimiento que permite redimensionar al dolor en múltiples categorías: Físico, social, psicológico y espiritual⁹.

Es necesario entender a la espiritualidad como un factor que favorece la salud y el bienestar emocional, llegando incluso a identificarse con un mejor control sintomático y con niveles más bajos de ansiedad y depresión mostrando tres ejes fundamentales derivados de las relaciones que la persona establece consigo misma a través de la búsqueda de sentido (dimensión intrapersonal), con los demás, buscando relaciones de armonía, pero también ante el conflicto con la reconciliación (dimensión interpersonal) y con el otro, trascendiendo más allá de uno mismo (dimensión transpersonal)⁸.

El ser humano como ser único con varias dimensiones (física, psicológica, social y espiritual), presenta carencias que generan una serie de necesidades que habrán de ser cubiertas, lo que especialmente ocurre en el ámbito de la espiritualidad cuando se enfrenta a la finitud de su vida¹⁰.

La enfermedad grave y la proximidad de la muerte son oportunidades de apertura a esta dimensión y de sanación, entendida como la restauración de las relaciones adecuadas o la recuperación de la integridad como ser humano¹¹. Por tanto es allí la mejor ocasión para ayudarlos e iniciar un encuentro en profundidad con el que está muriendo y llevarlo a un auténtico despertar, a una profunda transformación de entender y vivir la vida a plenitud¹⁰.

Acompañamiento espiritual al paciente moribundo

Los profesionales sanitarios y especialmente los que trabajamos en oncología y cuidados paliativos somos frecuentemente interpelados por el sufrimiento de nuestros pacientes, enfrentándonos a preguntas existenciales como: ¿por qué a mí?, ¿por qué debo morir?, ¿qué me espera?, sin respuestas convincentes. Aquí no podemos resolver ni solucionar y, a veces, la tentación es abandonar, huir, argumentando que esta parte más dura ya no es competencia nuestra¹².

Para la mayoría de los pacientes, especialmente si no se han preparado para ello, esta etapa puede ser vivida como un asalto a su vida (identidad, ser, familia, profesión, trabajo, propósito en la vida) y que ahora, se intuye que está por desmoronarse y nos lleva al sufrimiento al final de la vida¹².

El acompañamiento espiritual como dimensión de los cuidados paliativos

Los modelos de cuidados espirituales ofrecen un marco de referencia para que los profesionales de la salud puedan conectarse con sus pacientes, escuchar sus miedos, sueños y dolores, colaborar con sus pacientes como aliados en su cuidado y proveer, a través de la relación terapéutica, una oportunidad de sanación. Estos se refieren a la capacidad de una persona para encontrar consuelo, comodidad, conexión, significado y propósito en medio de sufrimiento, desorden y dolor¹³.

El cuidado espiritual se basa en importantes marcos teóricos, uno de los más usados es el Modelo de Cuidados Espirituales Biopsicosocial enfoque basado en una antropología filosófica, piedra angular donde se describe el concepto de la persona como un ser-en-relación. Otro es un modelo de atención centrada en el paciente siendo el foco de atención el enfermo y su experiencia con la enfermedad¹³.

Actualmente, el grupo GES de la SECPAL fusionó estos modelos integrándolos en un cuestionario basado en 3 dimensiones: Intrapersonal, interpersonal y transpersonal para explorar el grado de plenitud alcanzado en la biografía de cada paciente^{11,12}.

El cuidado tiene sus raíces en la espiritualidad usando la compasión, la esperanza y el reconocimiento de que, aunque la vida de una persona puede estar limitada o dejar de ser social productivo, sigue lleno de posibilidades¹³.

¿Cómo acompañar espiritualmente?

Las herramientas del acompañante (el profesional y cuidador) son **Hospitalidad, Presencia y Compasión**¹²:

Hospitalidad: Se identifica con crear un espacio donde el paciente se pueda sentir acogido como respuesta básica a la condición humana de soledad. Es abrir el corazón dando seguridad y calidez a esa persona que está sufriendo.

Presencia: Es el estar presente desde la serenidad, la confianza y su propia paz interior, viendo y entendiendo el sufrimiento (la amenaza a la integridad) como una forma estrecha e incompleta de verse a sí mismo por parte del enfermo. Como resultado el paciente pueda verse con los ojos que miran más allá de la contingencia de la enfermedad y la fragilidad orientándolo hacia la dirección adecuada para que él pueda verse con estos nuevos ojos que le permitan trascender la estrecha percepción de sí mismo, experimentando el proceso de trascendencia de su sufrimiento.

Compasión: Actuación a favor del otro para aliviar su padecer, determinación sostenida y práctica de hacer todo lo que sea posible y necesario para aliviar su sufrimiento, estableciendo los pasos para la intervención compasiva:

1. Establecer una relación de confianza y un vínculo terapéutico
2. Identificar el sufrimiento y sus causas.
3. Intentar resolver o desactivar las amenazas que puedan resolverse
4. Explorar los recursos y capacidades del paciente para trascender su sufrimiento.
5. Orientar hacia la búsqueda de una visión de trascendida de lo que percibe como amenaza.

En el proceso de trascendencia del sufrimiento se reconocen tres etapas, identificadas como¹²:

1. Caos: Etapa muda, de enclaustramiento o de lucha.
2. Aceptación: Entrega o etapa expresiva o de transición.
3. Trascendencia: Maduración o de nueva identidad.

Estas etapas deben ser evaluadas y seguidas rigurosamente por el equipo médico y psicooncológico, dando apertura al que el paciente se exprese con comodidad y pueda vivirlas sanamente, el acompañamiento espiritual como estrategia terapéutica nos permite realizar una intervención compasiva hecha desde el corazón, en sintonía con el sufrimiento del enfermo, ayudándolo a cruzar el puente que lleva del sufrimiento a la aceptación, la entrega y hacia la trascendencia y con ello a la sanación. Entendida ésta como recuperación de la integridad y bienestar. Es importante que el especialista este acompañado del psicólogo garantizando así herramientas útiles que complementan el mejor resultado de dicho acompañamiento¹².

Cuidar pacientes y sus familiares en el proceso de morir nos obliga a hacerlo desde un modelo integral que incluya la espiritualidad y se trabaje la esperanza de forma correcta y real.

La esperanza es descrita como la capacidad a través de la cual se cree que aquello que uno desea o pretende es posible. Es un constructo central de las fortalezas psicológicas del ser humano, enfoque que se dirige a las experiencias y rasgos positivos del ser humano que contribuyen a mejorar el desarrollo de las personas, entre ellos la esperanza, la espiritualidad, el auto-control, la resiliencia y el optimismo¹⁴.

Cabe destacar que en este proceso debemos incluir a familiares de los pacientes, ya que les produce un gran impacto emocional y la primera intervención que hacer es evaluarlos psicológica y espiritualmente, revisando vivencias pasadas y destrezas adquiridas, para así identificar con lo que se cuenta en cuestión de apoyo y así diseñar una planificación integral de la familia, bajo los siguientes puntos:

1. Educación.
2. Soporte práctico emocional y espiritual.
3. Ayuda en la rehabilitación y recomposición de la familia (asistencia en el duelo).

El trabajo de acompañamiento espiritual a los familiares debe ser a la par con el paciente, aplicando la misma atención a pesar que no es su final, pero si el final de un familiar¹⁵.

Sedación paliativa

Es definida como la disminución deliberada del nivel de conciencia mediante la administración de los fármacos apropiados con el objeto de evitar un sufrimiento intenso causado por uno o más síntomas refractarios; debe ser continua y tan profunda como sea necesario, amparada por el consentimiento informado otorgado por el paciente o familiares en aquellos pacientes sin posibilidad de cura y al final de la vida¹⁶.

La sedación paliativa (SP) está indicada en el paciente con enfermedad avanzada en fase terminal. Como tal se entiende aquél cuya enfermedad se encuentra en estado irreversible y sin posibilidad de rescate de las condiciones de salud, donde la muerte inminente parece inevitable y previsible¹⁷.

Es necesario destacar que no hay que confundir la eutanasia (incluyendo el suicidio asistido) con la sedación, aunque las dos tienen como objetivo común evitar que el enfermo sufra y padezca dolor y para ello ambas utilizan "fármacos", pero con la diferencia que su administración en el caso de la eutanasia es para acabar con la vida del enfermo; en cambio, en la sedación se pretende que la muerte del paciente acontezca de forma natural. Otra gran diferencia es que la eutanasia es contraria a la ética médica¹⁸.

La SP es clasificada de acuerdo con el grado en leve o consciente (permitiendo la comunicación del paciente) y profunda (semiconsciente o inconsciente). De acuerdo con la duración en intermitente (períodos de alerta) y continua (inconsciencia hasta el deceso). Para ser indicada la sedación continua y profunda, la enfermedad debe ser irreversible y avanzada, con la muerte previsible ya en horas o días. La SP no causa una reducción del tiempo de supervivencia¹⁷.

Una forma de justificar el uso de la SP en relación con la ética es el principio del doble efecto, que se fundamenta en los principios de beneficencia y no maleficencia, cuya creencia se basa en que un hecho o acción que origina un mal resultado, como el fallecimiento, puede ser íntegra y moralmente admisible siempre y cuando de este resultado se ocasione otro efecto bueno de forma proporcional, como sería la atenuación del dolor o del sufrimiento y angustia intolerable. El mal producido no es intencionado ni deliberado, el mal resultado no es un recurso para conseguir el efecto bueno, el hecho no es propiamente malo y existe un equilibrio a favor del resultado bueno. Este principio justifica un mal ineludible ocasionado por el seguimiento improrrogable de un bien¹⁹. La SP complace las pretensiones del principio del doble efecto ya que, a pesar de llegar a la inconsciencia en algunas ocasiones, no se considera inmoral, el propósito de mitigar el sufrimiento beneficioso, los recursos utilizados para alcanzar el bien (medicación sedante) no son perjudiciales y los resultados favorables planeados son equitativamente superiores a los resultados negativos (depresión respiratoria, hipotensión o fallecimiento en caso de no realizar la técnica correctamente)²⁰.

El objetivo de la SP es el alivio del sufrimiento, la agitación, la disnea y el dolor del paciente, pero nunca será el de acelerar su muerte²¹.

En la tabla 3.12 se describen los fármacos más empleados en la SP, destacando la preferencia por el midazolam y los neurolepticos como segunda línea^{15,17}.

Tabla 3.12 • Fármacos empleados en la SP con la dosis recomendada y según el objetivo^{15,17}

Clase	Medicación	Vía Subcutánea (IC)	Vía Endovenosa (IC)
Benzodiacepinas	Midazolam	DPNB: DIB: 2,5-5mg, DR: 2,5-5mg, DIC/24H: 15-30mg. DPCB: DIB: 5-10mg, DR: 5-10mg, DIC/24H: 30-60mg.	DPNB: DIB: 3mg c/5min. y luego ICVE. DPCB: DIB: 4,5-6mg C/5min. Y luego ICVE.
Neurolepticos	Levomepromazina	DIB: 12,5-25mg, DR: 12.5-25mg c/hora, DIC/24H: 50-100mg.	Igual
	Clorpromazina	No	DIB: 3-5mg c/hora, DIC/24H: 37.5-150mg.
Barbitúricos	Fenobarbital	DIB: 100-200 mg, DR: 100-200mg, DIC/24H: 600-800mg. DM: 1600mg /24H.	DIB: 2mg/Kg lento, DIC/24H: 1mg/Kg/hora y ajustar según respuesta. (No Combinar con otros fármacos).

(IC): Infusión Continua, DIB: Dosis de Inducción en Bolus, DR: Dosis de Rescate, DIC/24H: Dosis Inicial Continua para 24 horas, DPNB: Dosis para pacientes que no toman benzodiacepinas, DPCB: Dosis para pacientes con benzodiacepinas previas, ICVE: Infusión Continua por Vía Endovenosa. ICVE: Sedación continua o a ritmo variable inicie una infusión endovenosa continua e indique las dosis de rescate (ICVE = dosis inducción x 6; dosis de rescate = dosis de inducción), DM: Dosis Máxima.

Es importante resaltar que no existe una dosis máxima; la farmacología de los sedativos y opioides empleados para la paliación del dolor intratable y/o sufrimiento exige de la titulación al efecto; por consiguiente la dosis apropiada es la suficiente para aliviar el dolor y el sufrimiento. Aún en el caso que exista mayor riesgo de muerte, se acepta que los médicos puedan administrar medicamentos para aliviar el dolor y/o sufrimiento²².

Una distinción clave entre SP y eutanasia o suicidio asistido por médico es que la meta específica supone los síntomas intratables del paciente y en ningún momento acelerar o desencadenar la muerte²².

Durante la decisión de la sedación paliativa nos encontramos con la aparición síntoma que causa gran sufrimiento para los familiares, amigos y cuidadores y preocupación sobre la calidad de muerte, siendo hasta aproximadamente frecuentes en 66%²³, con tasa de éxito del tratamiento hasta un 70%²⁴.

Estertores premortem: Son los ruidos respiratorios causados por la acumulación de secreciones en las vías respiratorias en el momento de la muerte inminente²⁴. Existe una amplia variación en su prevalencia, reportándose porcentajes entre 12 al 92%, con una media ponderada del 35%²⁵.

Es necesario destacar que los estertores conducen a cierto grado de estrés en los familiares y en los cuidadores (médicos, enfermeras), aunque al parecer no representan un factor de distrés respiratorio para el paciente²⁶. El objetivo del tratamiento del estertor premortem es reducir el sufrimiento y apoyar a los familiares en la aceptación y la comprensión del proceso de morir, evitando así la preocupación y angustia²⁴. Hasta el momento, ningún tratamiento farmacológico o no ha demostrado ser superior al placebo^{27,28} y la mayoría de los estudios se han realizado con la intención de tratar más que prevenir la aparición de estertores²⁸.

En resumen, el tratamiento estándar se ha consolidado empíricamente alrededor de la administración de anticolinérgicos para bloquear los receptores muscarínicos^{26,29}, recomendándose principalmente:

1. Hidrobromuro de hioscina (Escopolamina ampollas de 0,5 mg/1ml). Efecto sedante. Dosis: 0,5 mg/4 – 6 horas por vía endovenosa o subcutánea.
2. Butilbromuro de hioscina (ampollas 20 mg/1 mL). No sedante. Dosis: 20 mg/4 - 6 h. Por vía endovenosa o subcutánea.

No obstante, desde la perspectiva farmacológica, los agentes anticolinérgicos son incapaces de reducir las secreciones una vez que se hayan formado, aunque si pueden limitar la producción adicional²⁷.

Oxigenoterapia

La disnea, dificultad laboriosa o respiración incómoda, es una experiencia compleja de mente y cuerpo. Es el síntoma más común y estresante del CPCNP y de otras neoplasias originadas fuera del tórax. A diferencia del dolor oncológico, la disnea es difícil de tratar con éxito.

Las vías neurológicas que utiliza la sensación de dificultad respiratoria no están claramente dilucidadas, pero se acepta que ella no es una anomalía simplemente del corazón y pulmones; se trata de una afección multisistémica con muchas anomalías sutiles neurohormonales acompañantes y alteraciones en la función y estructura de los músculos esqueléticos y respiratorios³⁰.

Al encontrarnos en el punto de decidir el uso de la sedación, los pacientes con cáncer de pulmón con frecuencia mantienen tratamientos para dolor (ya revisado en el tema de cuidados paliativos) y oxígeno para mejorar síntomas como la disnea o como soporte al final de la vida por petición del paciente o de los familiares, comportándose como un efecto placebo³¹.

En el paciente oncológico, la presencia de disnea es multifactorial y el manejo de las comorbilidades es fundamental para establecer las recomendaciones terapéuticas, entre ellas, el soporte de oxígeno³². El uso de oxígeno suplementario en los pacientes hipoxémicos leves o no hipoxémicos con disnea no ha demostrado eficacia y podría favorecer la aparición de efectos deletéreos como la insuficiencia respiratoria hipercápnica, por lo que debe reservarse para casos con indicación clara, bien seleccionados y con fuerte criterio clínico multidisciplinario³³.

Conclusión

- El soporte al final de la vida para los pacientes con CPCNP conlleva un notable efecto positivo en la calidad de vida y serenidad en la etapa final.
- La integración estándar de la paliación y los servicios de cuidado de apoyo y acompañamiento espiritual se recomiendan para todos pacientes con cáncer, independiente de su estadiaje. Apoyando así la inclusión de un enfoque de atención de salud más adecuado y certero.

- Las directrices de diversas sociedades científicas destacan que deben ser integrados como parte de un enfoque holístico para su cuidado.
- A pesar de la ausencia de evidencia concerniente a la eficacia y seguridad del tratamiento paliativo farmacológico en el paciente moribundo, las revisiones o consensos son de una ayuda limitada en guiar a los médicos para asistir en esta conflictiva fase de la vida²⁴.
- La era moderna de las terapias contra el cáncer de pulmón incluye un énfasis integrado en la atención centrada en el aspecto emocional, social y espiritual del paciente.

Referencias

1. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: ASCO clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract*. 2017;13:119-121.
2. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol*. 2018;29:36-43.
3. Dans M, Smith T, Back A, et al. NCCN guidelines insights: palliative care, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:989-997.
4. Balboni T, Hui K-K P, Kamal AH. Supportive Care in Lung Cancer: Improving Value in the Era of Modern Therapies. *American Society of Clinical Oncology Educational Book 38* (May 23, 2018) 716-725. Disponible en http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_201369 acceso del 23.08.18.
5. Pérez-García E. Enfermería y Necesidades Espirituales en el paciente con enfermedad en etapa terminal. *Enfermería*. 2016; 5(2): 41-45.
6. Swihart DL, Hughes J. Cultural Religious Competence. 2018 Apr 13. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493216/> , acceso del 23.08.18
7. López Sánchez JR, Rivera-Largacha S. Historia del concepto de dolor total y reflexiones sobre la humanización de la atención a pacientes terminales. *Rev Cienc de la Salud*, 2018;340-56.
8. Nolan S, Saltmarch P, Leget C. Spiritual care in palliative care: working towards an EAPC Task Force. *Eur J Palliat Care* 2011;18:86-89.
9. Puchalski CM, Vitillo R, Hull S.K, Reller N. Improving the spiritual dimension of whole person care: Reaching national and international consensus. *J Palliat Med* 2014;17:642-56.
10. Redondo-Elvira T, Ibañez del Prado C, Barbas-Abad S. Espiritualmente resilientes. Relación entre espiritualidad y resiliencia en cuidados paliativos. *Clínica y Salud*. 2017; 28(3):117-121.
11. Grupo de Espiritualidad de la SECPAL (GES). Los cuidados espirituales, entraña de los cuidados paliativos. *Medicina Paliativa* 2011;18(1):1-3.
12. Benito E, Dones M, Barbero J. El acompañamiento espiritual en cuidados paliativos. *Psicooncología* 2016; 13:367-84.
13. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, Otis-Green S, Baird P, Bull J, et al. Improving the Quality of spiritual care as a dimension of palliative care: The report of the consensus conference. *J Palliat Med* 2009;12:885-90
14. Villacieros M, Bermejo JC, Hassoun H. Validación de la Escala de Esperanza en Enfermedad Terminal para familiares breve (EEET-fb). Análisis de validez y fiabilidad. *Anales Sis San Navarra*. 2017;40(3): 391-400.
15. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de cuidados paliativos 2014. Madrid. Disponible en <http://www.secpal.com//Documentos/Paginas/guiacp.pdf> . Acceso el 21.08.18.
16. Sanz Rubiales A, Barón Duarte F, Rivero MLV. ¿Es necesario precisar el concepto de sedación? *Cuadernos de Bioética*, 2015, vol. XXVI (1): 111-116.
17. Nogueira FL, Sakata RK. Sedación paliativa del paciente terminal. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62:1-7.
18. Asamblea Médica Mundial. Código Internacional de Ética Médica, 2006.
19. Casas-Martínez ML, Mora-Magaña I. ¿La sedación paliativa acorta la vida de los pacientes?. *Pers Bioét* . 2017;21:204-218.
20. Cowan JD, Palmer TW. Practical guide to palliative sedation. *Curr Oncol Rep*. 2002;4(3):242-49.
21. Cherny NI, Radbruch L. Board of the European Association for Palliative Care: European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*. 2009; 23(7):581-93.
22. Pesce MB, Al-Dhahir MA. Palliative Sedation. 2017 Dec 21. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470545/> . Acceso del 21.08.2018
23. Rodríguez DA, Muñoz Murillo JP. Diagnóstico del paciente en situación de últimos días. *Med. Leg. Costa Rica* 2016; 33:57-62.
24. Owens DA. Management of upper airway secretions at the end of life. *J Hosp Palliat Nurs* 2006; 8: 12-14.
25. Lokker ME, van Zuulen L, van der Rijt CC, van der Heide A. Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:105-22.
26. Campbell ML, Yarandi HN. Death rattle is not associated with patient respiratory distress: is pharmacologic treatment indicated? *J Palliat Med*. 2013;16(10):1255-59.
27. Mercadante S. Death rattle: critical review and research agenda. *Support Care Cancer*. 2014 Feb;22(2):571-5.
28. Kolb H, Snowden A, Stevens E. Systematic review and narrative summary: Treatments for and risk factors associated with respiratory tract secretions (death rattle) in the dying adult. *J Adv Nurs*. 2018;74(7):1446-1462.
29. García López P. Medidas de soporte y paliativas en el cáncer de pulmón. *Rev Esp Patol Torac* 2017;29 (2) Suplemento 1:117-126.
30. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: assessment, burdens, and etiologies. *J Palliat Med*. 2011;14(10):1167-72.
31. Booth S, Wade R. Oxygen or air for palliation of breathlessness in advanced cancer. *J R Soc Med*. 2003; 96(5): 215-218.
32. Lim R.B. End-of-life care in patients with advanced lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*. 2016 Oct;10(5):455-67.
33. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1):ii1-ii90. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729.
34. Jansen K, Haugen DF, Pont L, Ruths S. Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage*. 2018 Feb;55(2):508-521.