

**Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades  
Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas**

**CONSENSO NACIONAL INTERSOCIEDADES  
SOBRE CARCINOMA DE PULMÓN  
NO CÉLULAS PEQUEÑAS (CPNCP)**

---

***Instituciones participantes***

*Academia Argentina de Cirugía, Asociación Argentina de Cirugía, Asociación Médica Argentina, Asociación Argentina de Oncología Clínica, Asociación Argentina de Broncoesofagología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Instituto de Oncología "Ángel Roffo", Sociedad Argentina de Cancerología, Sociedad Argentina de Cirugía Torácica, Sociedad Argentina de Patología, Sociedad Argentina de Radiología, Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, Instituto Nacional del Cancer.*

---

**Julio de 2017**

Las Sociedades fueron convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan la actualización de este Consenso Multidisciplinario, que aúna los criterios propuestos por los profesionales que se encuentran involucrados en la prevención, diagnóstico y tratamiento del Carcinoma de Pulmón No Células Pequeñas (CPNCP).

**Las Instituciones autoras se comprometen a difundir y promover el uso del contenido de este documento en todas las áreas y entidades responsables del manejo de la Salud, Institutos Nacionales, PAMI, Provinciales, Municipales, Colegios Médicos, entidades de Medicina Prepaga, Obras Sociales, Mutuales, Superintendencia de Seguros de Salud de la Nación, Hospitales de Comunidad, Hospitales Universitarios, demás entidades relacionadas y su aplicación por todos los especialistas del país.**

**Julio de 2017**

# TABLA DE CONTENIDOS

<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>	<b>pág. 4</b>
Incidencia, prevalencia y supervivencia	
Factores genéticos	
Factores de riesgo	
Quimio prevención	
<b>DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y MOLECULAR</b>	<b>pág. 11</b>
Clasificación OMS, 2015	
Recomendaciones para muestras pequeñas	
Factores pronósticos y predictivos de respuesta terapéutica.	
Estudios moleculares	
Estadificación patológica	
<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>pág. 31</b>
Pesquisa y detección temprana	
Síntomas	
Diagnóstico por imágenes	
Broncoscopia	
Nódulo solitario de pulmón	
Estatificación mediastino	
Detección metástasis a distancia	
Estrategias para la estadificación	
Evaluación de la función respiratoria	
<b>TRATAMIENTO DE ESTADÍOS I Y II</b>	<b>pág. 62</b>
Tratamiento quirúrgico	
Tratamiento radiante	
<b>TRATAMIENTO DE ESTADÍO III</b>	<b>pág. 73</b>
Quimio- radioterapia	
Quimioterapia asociada a cirugía	
Combinación quimio-radioterapia de inducción y cirugía	
Tratamiento radiante	
Quimioterapia adyuvante	
<b>TRATAMIENTO DE ESTADÍO IV</b>	<b>pág. 84</b>
Primera línea de tratamiento	
Terapia de mantenimiento	
Segunda línea de tratamiento	
<b>TRATAMIENTO DE SITUACIONES ESPECIALES</b>	<b>pág. 97</b>
Tumores de la pared costal, de bronquios próximos a la Carina y mediastino	
Vértice pulmonar	
Nódulos satélites	
Metástasis adrenales aisladas	
<b>TRATAMIENTOS PALIATIVOS</b>	<b>pág. 108</b>
Control de la vía aérea central	
Control del derrame pleural	
Control del dolor	
Control de la tos	
Control de la disnea	
Control de la hemoptisis	
Control del síndrome de vena cava (SVCS)	
Control de los síntomas de las metástasis a distancia	

**ANEXOS**

**pág 118**

*Performance status* y *Karnofsky performance status score*

Generalidades del tratamiento radiante

Recomendaciones para el manejo de las muestras de tejido y citológicas

Grados de recomendación

## EPIDEMIOLOGÍA

- **Incidencia, prevalencia y supervivencia**
- **Factores genéticos**
- **Factores de riesgo**
- **Quimioprevención**

**INCIDENCIA, PREVALENCIA Y SUPERVIVENCIA**

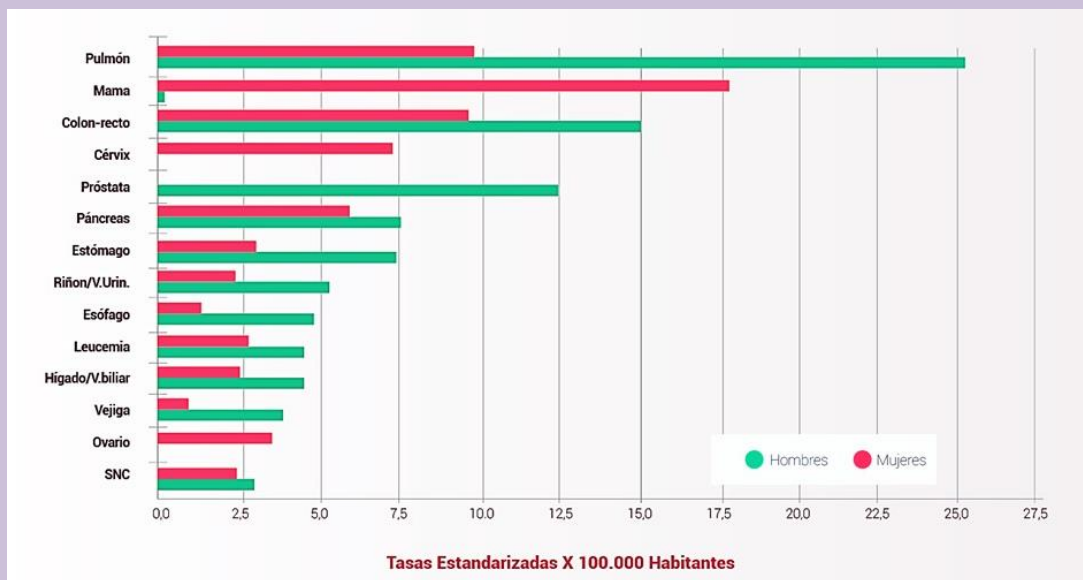
El cáncer de pulmón (CP) es la causa de muerte por cáncer más frecuente, siendo responsable del 24% de las muertes en hombres y 21% en mujeres (1,2).

El CP como causa de mortalidad ha ido en aumento. A principios del siglo XX el CP era un tumor muy poco frecuente con una mortalidad anual de 10 por 100.000 hombres. En 1950, ya había aumentado la incidencia seis veces lo que motivó que se realizaran los primeros estudios epidemiológicos que vincularon al cáncer de pulmón con el tabaco. Su incidencia aumentó significativamente en las mujeres, en paralelo al incremento del hábito de fumar en las mismas; y es así que, en Estados Unidos, la mortalidad por CP en la mujer en 1986 cruzó la curva de mortalidad por cáncer de mama. En el año 2006, la mortalidad por CP fue más alta que la mortalidad por cáncer de mama, próstata y colon combinados. Para el 2009 la American Cancer Society había proyectado una incidencia de 116.090 nuevos casos en hombres y 103.350 en mujeres (1-4).

Es una neoplasia de muy mal pronóstico. La mayor supervivencia global a los 5 años es la observada en Estados Unidos y alcanza el 15%, mientras que en Europa es alrededor del 8%, igual que en los países con menor desarrollo económico. En China, se observa una mayor incidencia de CP en las mujeres, a pesar del bajo índice de tabaquismo, comparada con la incidencia en mujeres europeas. La mortalidad en el Reino Unido ha disminuido tanto en hombres como en mujeres jóvenes. En otros países de Europa la incidencia sigue en aumento (4,5).

La incidencia estimada por la IARC en 2012 (6) para nuestro país fue de 11244 casos anuales para hombres y mujeres, que corresponden al 9,8 % de los casos nuevos de cáncer anuales. El CP ocasiona más de 9000 defunciones por año en ambos sexos (15 % de la mortalidad por cáncer, figura 1) y continúa siendo la causa principal de muerte por cáncer con diferencias importantes entre sexos, ya que el 70 % de las muertes por este cáncer se produjeron en hombres. Sin embargo, para los hombres hay un descenso marcado, especialmente a partir del año 2012 (porcentaje estimado de cambio anual: 3,3 %), mientras que se observa un incremento en las mujeres (PECA: 2,8 % hasta 2011 y 1,6 % promedio para años subsiguientes) (Figura 2).

Figura 1. Mortalidad por cáncer en hombres y mujeres. Distribución relativa de las principales localizaciones. Argentina, 2014



Fuente SIVER/INC- Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Argentina, 2016.

Figura 2. Tendencias de mortalidad específica por cáncer de pulmón en hombres y mujeres. Argentina, 2000-2014



Fuente SIVER/INC- Ministerio de Salud de la Nación en base a los datos de Globocan 2012. Argentina, 2016.

**Referencias**

1. Billelo K, Murin S, Mathay R. "Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer". Clinics in Chest Medicine. Lung Cancer 2002; 23(1): 1.
2. Alberg A, Samet J. Epidemiology of lung cancer CHEST 2002;123(1):21S
3. Cancer facts and figures 2009. American Cancer Society. <http://www.cancer.org/>
4. Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, US, 2009. American Cancer Society <http://www.cancer.org/>
5. Eurocare 4. Survival of Cancer in Europe. <http://www.eurocare.it/>
6. SIVER/INC- Ministerio de Salud de la Nación en base a los datos de Globocan 2012. Argentina 2016. <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/incidencia/>
7. SIVER/INC- Ministerio de Salud de la Nación en base a registros de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Argentina, 2016. <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/mortalidad/>

**Factores genéticos**

El hecho de que sólo un 16% aproximadamente de las personas fumadores desarrollen cáncer de pulmón (1) sugiere un perfil de susceptibilidad individual para el desarrollo de esta enfermedad. Aunque se han identificado ciertos genotipos vinculados al desarrollo de cáncer de pulmón, aún no se ha reconocido un determinado linaje genético (2). Estudios epidemiológicos de caso-control y de cohorte sugieren que los familiares de un probando (portador identificado que desarrolla la enfermedad) tienen un riesgo dos veces superior para el desarrollo de este tipo de cáncer en relación con la población general, independientemente del hábito tabáquico (3,4). A su vez, el aumento del riesgo sería mayor en familiares de pacientes no fumadores con diagnóstico de cáncer de pulmón a edad temprana y en familias con varios casos diagnosticados (5).

Los posibles genes candidatos a conferir mayor susceptibilidad al cáncer de pulmón se encuentran en el locus 6q 23-25, especialmente en individuos con escasa exposición al tabaco (6). Por otra parte, la presencia de una variedad de polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de los carcinógenos del tabaco (CYP1A1, GSTM1, y GSTT1) (7,8), el ciclo celular (ciclina D, p53 y MDM) (9,10), la reparación de ADN (XRCC1-3 y ERCC1) (11), los sensores del daño al ADN (ATM), la reparación tipo miss match (LIG1, LIG3, MLH1 y MSH6) (12), inflamación y genes que regulan la estructura de la cromatina (DNMT3b, MBD1) (13), se correlacionaron con el aumento del riesgo para esta enfermedad.

Los datos actuales argumentan a favor de la participación de un mecanismo poligénico en la susceptibilidad al cáncer de pulmón, es decir, diferentes alelos involucrados que en forma aditiva o multiplicativa confieren un genotipo de riesgo. La identificación de estos genotipos constituye una prioridad en los estudios de epidemiología molecular a fin de detectar subgrupos de individuos

(fumadores o no) con riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que puedan beneficiarse de programas de detección precoz.

### Referencias

1. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000; 321:323.
2. De Vita V, Hellman, Rosemberg. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins. 8<sup>th</sup> edition, 2008; p. 887-973.
3. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancers in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30:289.
4. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer* 2004; 108 (1): 109.
5. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93(7):825.
6. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004; 75(3):460.
7. Raimondi S, Boffetta P, Anttila S, et al. Metabolic gene polymorphisms and lung cancer risk in non-smokers. An update of the GSEC study. *Mutat Res* 2005; 592(1-2):45.
8. Wenzlaff AS, Cote ML, Bock CH, et al. CYP1A1 and CYP1B1 polymorphisms and risk of lung cancer among never smokers: a population-based study. *Carcinogenesis* 2005; 26(12):2207.
9. Gautschi O, Hugli B, Ziegler A, et al. Cyclin D1 (CCND1) A870G gene polymorphism modulates smoking-induced lung cancer risk and response to platinum-based chemotherapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *Lung Cancer* 2006; 51(3):303.
10. Zhang X, Miao X, Guo Y, et al. Genetic polymorphisms in cell cycle regulatory genes MDM2 and TP53 are associated with susceptibility to lung cancer. *Hum Mutat* 2006; 27(1):110.
11. Wang Y, Liang D, Spitz MR, et al. XRCC3 genetic polymorphism, smoking, and lung carcinoma risk in minority populations. *Cancer* 2003; 98(8):1701.
12. Landi S, Gemignani F, Canzian F, et al. DNA repair and cell cycle control genes and the risk of young-onset lung cancer. *Cancer Res* 2006; 66 (22):11062.
13. Shen H, Wang L, Spitz MR, et al. A novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62(17):4992.

## FACTORES DE RIESGO

### a) Tabaco

Es la principal causa de CP y representa aproximadamente el 90% de los casos en los países occidentales (1).

La composición de los cigarrillos ha cambiado. Se han agregado filtros de acetato de celulosa y se han reducido los niveles de alquitrán y nicotina. Esto sugeriría una reducción del riesgo de CP, sin embargo, ello no ha ocurrido debido al agregado de otras sustancias adictivas como amoníaco y acetaldehídos (2). Por otro lado, el riesgo aumenta con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados por día (3). El fumar tabaco en pipa también ha sido establecido como una causa de cáncer de pulmón (4). Sin embargo, el consumo de productos no tabáquicos, como el posible papel de la marihuana aún permanece en discusión, dado la presencia de factores confundidores como el fumar tabaco (5, 6).

### b) Exposición ocupacional

El asbesto (o amianto) es uno de los factores de riesgo más estudiados (7). Las pruebas epidemiológicas demostraron un aumento de siete veces de riesgo de CP.

También presentan riesgo aumentado los trabajadores relacionados con la industria del arsénico, azufre, cloruro de vinilo, hematita, materiales radiactivos, cromatos de níquel, productos de carbón, gas mostaza, éteres de cloro metilo, gasolina y derivados del diésel, hierro, berilio, sílice, etc. (8-11). El radón es un gas radiactivo que se produce por la desintegración natural del uranio. La relación con CP se estableció por primera vez en los mineros (12). Más tarde, se demostró que las personas expuestas a niveles elevados de radón en sus casas tenían alto riesgo de desarrollar CP (13).

### c) Factores ambientales

Existe asociación causal entre la exposición ambiental al humo del tabaco y el CP lo que permite explicar un riesgo superior al 20% para el desarrollo de CP en no fumadores (14). Otro estudio mostró



que el riesgo de CP por la exposición al tabaquismo del cónyuge fumador fue de un 20% para las mujeres y 30% para los hombres, mientras que la exposición al humo ambiental de tabaco en el lugar de trabajo aumenta el riesgo cerca del 12 al 19% (15).

Otro factor ambiental que puede contribuir es la contaminación atmosférica, en las grandes ciudades predominantemente (16). En las últimas décadas, muchos estudios destacaron el papel de las partículas de materiales nocivos (metales de transición, iones sulfato y nitrato, y compuestos orgánicos) como factores predisponentes (17).

Otros factores potenciales de riesgo que han sido descritos en países asiáticos, podrían ser: la forma de cocinar la comida con exposición a altas temperaturas de los aceites en ausencia de extractores de humo, y el tiempo total de trabajo en cocción medido en años o la exposición a humos o vapores de carbón (18,19).

La probable influencia de agentes virales, como el virus del papiloma humano (VPH) tipos 16/18 hallado en mujeres no fumadoras con CP en estudios asiáticos, continúa aún en evaluación (20,21).

Por último, estudios de casos y controles han evaluado la influencia de la dieta. Las frutas y verduras, fuente de vitaminas antioxidantes y otros micronutrientes, tendrían un efecto protector. Otros estudios han encontrado un efecto perjudicial en el alto consumo de la carne (22,23).

#### **d) Factores del huésped**

Algunos grupos han sugerido que las mujeres fumadoras son más susceptibles al CP y aquellas con CP se comportan de manera diferente a los hombres, debido a un probable factor hormonal (24). Algunos de esos estudios están relacionados a la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Sin embargo, el papel de la TRH ha generado resultados contradictorios. Otros estudios no han podido confirmar esta asociación (25,26). Por lo tanto, se requiere mayor investigación en el papel causal de los estrógenos en el desarrollo del CP.

#### **Referencias**

1. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, et al. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking: Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59: 494-504.
2. The health effects of active smoking: a report of the Surgeon General. Washington, DC. US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 2004.
3. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303-313.
4. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697-701.
5. Berthiller J, Straif K, Boniol M, Voirin N, Benhaïm-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Bartal M, Aayed FB, Sasco AJ. Cannabis smoking and risk of lung cancer in men: a pooled analysis of three studies in Maghreb. *J Thorac Oncol* 2008; 3(12): 1398-403.
6. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, Pritchard A, Robinson G, Beasley R; Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008; 31(2):280-6.
7. Asbestos in public and commercial buildings: a review and a synthesis of current knowledge. Cambridge, MA: Health Effects Institute, Asbestos Research Committee, Literature Review Panel, 1991.
8. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med* 2002; 2:779-801.
9. Cohen AJ, Higgins MWP. Health effects of diesel exhaust: epidemiology. In: Diesel exhaust: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects; a special report of the Institute's Working Group. Cambridge, MA: Health Effects Institute 1995; 251-292.
10. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med* 2000; 42:704-720.
11. Gibb H., Haver C., Gaylor D., et al. Estimates of Cancer Risk from Ingested Arsenic. *Environmental Health Perspectives* 28 October 2010. doi: 10.1289/ehp.1002427.
12. Health Effects of Exposure to Radon: Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). Board on Radiation Effects Research. Comisión on Life Sciences. National Research Council. 1999, National Academy Press. Washington, D. C.
13. Catelinois, O, Rogel A, Laurier D et al. Lung Cancer Attributable to Indoor Radon Exposure in France: Impact of the Risk Models and Uncertainty Analysis. *Environmental Health Perspectives (National Institute of Environmental Health Science)* 2006; 114 (9): pp. 1361-1366.

14. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006; 608(2):157–162.
15. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses- United States, 1997–2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:625–8.
16. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753–1759.
17. Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut* 2008; 151(2):362-7.
18. Yu IT, Chiu YL, Au JS, et al. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res* 2006; 66: 4961-7.
19. Kleinerman RA, Wang Z, Wang L, et al. Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 338-44.
20. Georgieva S, Iordanov V, Sergieva S. Nature of cervical cancer and other HPV - associated cancers. *J BUON* 2009; 14(3):391-8.
21. Cheng YW, Chiou HL, Shue GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001; 61: 2799-803.
22. Brennan P, Butler J, Agudo A, et al. Joint effect of diet and environmental tobacco smoke on risk of lung cancer among nonsmokers. *J Natl Cancer Institute* 2000; 92: 426-7.
23. Schabath MB, Hernandez LM, Wu X, et al. Dietary phytoestrogens and lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294: 1493-504.
24. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: A contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291: 1763-68.
25. Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2002; 11: 561-7.
26. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: A case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 113-23.

## QUIMIOPREVENCIÓN

Las estrategias de quimiopreención pueden ser primarias (individuos sanos), secundarias (pacientes con enfermedad preneoplásica) o terciaria (pacientes tratados y curados de un cáncer de pulmón). Pese a la evidencia epidemiológica de que los sujetos que consumen mayor cantidad de frutas y vegetales y que muestran mayores niveles de beta-caroteno tienen menor prevalencia de cáncer de CP (1,2), los ensayos clínicos sobre prevención primaria han mostrado un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de CP en fumadores que recibieron suplementos de beta caroteno (3,4). Los estudios de prevención secundaria que han utilizado varios retinoides o retinol para revertir las lesiones premalignas han mostrado resultados neutrales o desfavorables (5-7). Estudios preliminares que usaron anethole dithiolethione (ADT) en fumadores con displasia bronquial han mostrado disminución de la tasa de progresión (8-9). Los estudios en prevención terciaria han sido sistemáticamente negativos (Vitamina A y N-acetylcysteina y beta-carotenos) (10-13).

Hay actualmente una serie de ensayos clínicos en marcha basados en la evidencia epidemiológica previa (14-20), la mayoría de ellos en Fase II. Están siendo estudiados los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), el iloprost, los modificadores de los leucotrienos, el selenio, los extractos de té verde y brócoli.

Si bien hay acuerdo sobre la necesidad de continuar esta línea de investigación hasta el momento no hay evidencias para recomendar ninguna estrategia de quimiopreención.

### Referencias

1. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1–29.
2. van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1393 S–1402S.
3. Alpha-tocopherol: Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med* 1994; 330:1029–1035.
4. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150–1155.
5. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12:937–945.

6. Kurie JM, Lee JS, Khuri FR, et al. N-(4-hydroxyphenyl) retinamide in the chemoprevention of squamous metaplasia and dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2973–2979.
7. Arnold AM, Browman GP, Levine MN, et al. The effect of the synthetic retinoid etretinate on sputum cytology: results from a randomized trial. *Br J Cancer* 1992; 65:737–743.
8. Khuri FR, Lotan R, Kemp B, et al. Retinoic acid receptor-beta as a prognostic indicator in stage I non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2798–2804.
9. Lam S, MacAulay C, Le Riche JC, et al. A randomized phase IIb trial of anethole dithiolethione in smokers with bronchial dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1001–1009.
10. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al.: Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993; 11:1216–1222.
11. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:977–986.
12. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:605–618.
13. Mayne ST, Cartmel B, Baum M, et al. Randomized trial of supplemental betacarotene to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res* 2001; 61:1457–1463
14. Krysan K, Reckamp KL, Sharma S, Dubinett SM. The potential and rationale for COX-2 inhibitors in lung cancer. *Anticancer Agents Med Chem* 2006; 6:209–220.
15. Keith RL, Miller YE, Hoshikawa Y, Moore MD, Gesell TL, Gao B, Malkinson AM, Golpon HA, Nemenoff RA, Geraci MW. Manipulation of pulmonary prostacyclin synthase expression prevents murine lung cancer. *Cancer Res* 2002; 62:734–740.
16. Keith RL, Miller YE, Hudish TM, Girod CE, Sotto-Santiago S, Franklin WA, Nemenoff RA, March TH, Nana-Sinkam SP, Geraci MW. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression chemoprevents tobacco smoke lung carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 2004; 64:5897–5904.
17. Tang DG, Chen YQ, Honn KV. Arachidonate lipoxygenases as essential regulators of cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:5241–5246.
18. Gunning WT, Kramer PM, Steele VE, Pereira MA. Chemoprevention by lipoxygenase and leukotriene pathway inhibitors of vinyl carbamate-induced lung tumors in mice. *Cancer Res* 2002; 62:4199–4201.
19. van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, Bode P, Dorant E, Hermus RJ, Sturmans F. A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53:4860–4865.
20. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Garland L, Turnbull BW, Clark LC, Marshall JR. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1285–1291.

## DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO Y MOLECULAR

- **Clasificación OMS, 2015**
- **Recomendaciones para muestras pequeñas**
- **Factores pronósticos y predictivos de respuesta terapéutica. Estudios moleculares**
- **Estadificación patológica**

**CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CP**

La clasificación de tipos histológicos de los tumores de pulmón en vigencia es la publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2015 (1). (Tabla 1)

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE TUMORES DE PULMÓN, OMS 2015

(0) = benignos; (1) = sin especificar, conducta incierta o borderline

**TUMORES EPITELIALES**

**Adenocarcinoma**

- lepidico
  - acinar
  - papilar
  - micropapilar
  - sólido
  - mucinoso invasor
- mixto (mucinoso y no mucinoso)
- coloide
  - fetal
  - entérico
  - mínimamente invasor

no mucinoso

mucinoso

Lesiones pre invasoras

- hiperplasia adenomatosa atípica (0)
- adenocarcinoma *in situ*

no mucinoso

mucinoso

**Carcinoma escamoso**

- queratinizante
- no queratinizante
- Basaloide

Lesión pre invasora

carcinoma escamoso *in situ*

**Tumores neuroendocrinos**

- carcinoma de pequeñas células
- combinado
- carcinomas de grandes células neuroendocrino
  - tumores carcinoides

típico

atípico

Lesión pre invasora

- hiperplasia difusa de células neuro-endocrinas pulmonar idiopática (0)

**Carcinoma de grandes células**

**Carcinoma adenoescamoso**

**Carcinoma pleomórfico**

**Carcinoma de células fusiformes**

**Carcinoma de células gigantes**

**Carcinosarcoma**

**Blastoma pulmonar**

**Otros y carcinomas inclassificados**

- carcinoma linfoepitelioma –like
- carcinoma NUT

**Tumores tipo glándulas salivales**

- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma epitelial- mioepitelial
- Adenoma pleomórfico (0)

**Papilomas**

- de células escamosas (0)  
exofítico

invertido

- glandular (0)
- mixto: escamoso y glandular (0)

**Adenomas**

- neumocitoma esclerosante (0)
- adenoma alveolar (0)
- adenoma papilar (0)
- cistadenoma mucinoso (0)
- adenoma de glándulas mucosas (0)

**TUMORES MESÉNQUIMÁTICOS**

Hamartoma pulmonar (0)

Condroma (0)

Tumores PEComatosos

- linfangioleiomiomatosis (1)
- PEComa benigno (0)
- tumor de células claras
- PEComa maligno

Tumor miofibroblástico peribronquial congénito (1)

Linfangiomas pulmonar difusa

Tumor miofibroblástico inflamatorio (1)

Hemangioendotelioma epitelioide

Blastoma pleuropulmonar

Sarcoma sinovial

Sarcoma intimal de la arteria pulmonar

Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1-

CREB1

Tumores mioepiteliales

- mioepitelioma (0)
- carcinoma mioepitelial

**TUMORES LINFHISTIOCÍTICOS**

- Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (Linfoma MALT)
- Linfoma difuso de grandes células B
- Granulomatosis linfomatoide (1)
- Linfoma intravascular de grandes células B
- Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (1)
- Enfermedad de Erdheim Chester (1)

**TUMORES DE ORIGEN ECTÓPICO**

- Tumores de células germinales
- Teratoma maduro (0)
- Teratoma inmaduro (1)
- Timoma intrapulmonar
- Melanoma
- Meningioma, sin especificar (0)

**TUMORES METASTÁSICOS**

*La clasificación de OMS 2015 incorpora avances en diagnóstico tumoral mediante la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y moleculares para su tipificación. Los principales cambios residen en la clasificación de adenocarcinomas y toma como base la propuesta de un panel multidisciplinario internacional de expertos IASLC/ATS/ERS 2011 (2) con relevantes implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.*

Esta clasificación incluye lineamientos para el diagnóstico de muestras pequeñas y citológicas en casos no quirúrgicos y recomendaciones para piezas resecadas con la incorporación de entidades nuevas tempranas para los Adenocarcinomas (ADC).

También se incorporaron cambios en los Carcinomas de células escamosas (CCE) con la eliminación de algunas variantes y su reemplazo por los subtipos queratinizante y no queratinizante como en otros órganos de la economía (3).

Los tumores neuroendocrinos, previamente dispersos en la clasificación OMS 2004 (4) se han agrupado y se eliminaron algunas variantes de los Carcinomas de células grandes (CCG), restringiéndose esta categoría sólo para tumores indiferenciados que no demuestran diferenciación glandular ni escamosa con IHQ.

Por último, se han reclasificado y resignificado tumores poco frecuentes según los actuales conocimientos inmunohistoquímicos y moleculares, como el Neumocitoma esclerosante (ex Hemangioendotelioma Esclerosante) y la incorporación de nuevas entidades como el NUT Carcinoma, la agrupación de los Tumores Pecomatosos, etc.

#### **RECOMENDACIONES METODOLÓGICAS PARA LA CLASIFICACIÓN TUMORAL CON FUERTES IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS**

En esta nueva clasificación se ha expandido el uso de la **IHQ** en comparación con su aplicación muy restringida en las clasificaciones previas, aún en la clasificación OMS 2004. Hoy se recomienda el uso de IHQ para definir diferenciación escamosa y glandular en tumores poco diferenciados con técnicas de rutina (HE y mucina), no sólo en muestras pequeñas o citológicas sino también en piezas resecadas, especialmente en ADC sólido, CCE no queratinizante y CCG, así como también para el diagnóstico de Carcinomas Pleomórficos (CPleo) y Carcinomas neuroendocrinos (CNE). El objetivo es la subtipificación histológica más precisa debido a que algunas drogas son aprobadas por los organismos encargados de su regulación para tipos histológicos específicos (5,6).

Esta clasificación también recomienda enfáticamente tratar las muestras con el cuidado máximo para permitir la realización de **tests moleculares** que definen nuevas estrategias terapéuticas personalizadas (las mutaciones de EGFR, rearrreglos de ALK y ROS1 y determinación de niveles de PDL1 son hoy recomendadas pues definen tratamientos específicos con drogas de nueva generación) (6).

#### **DIAGNÓSTICO DE CANCER DE PULMÓN EN BIOPSIAS PEQUEÑAS Y MUESTRAS CITOLÓGICAS**

Esta es la primera clasificación que establece criterios diagnósticos y terminología estandarizada para el diagnóstico tumoral en muestras pequeñas de tejido o citológicas, teniendo en cuenta que 2/3 de los pacientes serán diagnosticados en estadios no quirúrgicos con muestras obtenidas por broncoscopia o punción citológica o histológica (TABLAS 2 y 3).

Se recomienda restringir el uso del término Carcinoma No de Células Pequeñas (CNCP) lo máximo posible y clasificar a los tumores según su subtipo histológico específico.

Para ello, en aquellos casos en que el tumor no muestre categórica diferenciación morfológica escamosa o glandular con HE o mucina se debe realizar inmunomarcación con 1 único marcador de ADC (TTF1) y de CCE (p63 o p40) (7,8,9). Aquellos casos positivos con TTF1 serán diagnosticados como CNCP con inmunofenotipo de ADC y los que expresen exclusivamente marcación escamosa CNCP con inmunofenotipo de CCE. Aquellos casos en los que la diferenciación no pueda ser demostrada se recomienda utilizar la terminología de CNCP, NOS (sin especificar subtipo histológico ni origen dado que la ausencia de diferenciación neumonocítica plantea la posibilidad de carcinoma metastásico) (6).

Las muestras deben ser tratadas con el máximo cuidado a fin de resguardar material útil y suficiente para posteriores determinaciones moleculares. La responsabilidad en el manejo de la muestra no es exclusiva del patólogo, sino que debe ser compartida por el equipo multidisciplinario (10), ya que

incluye procedimientos previos a la participación del patólogo, como la extracción y fijación inicial, e incluso debería involucrar aquellas áreas administrativas institucionales responsables de la compra de equipamiento e insumos.

**Tabla 2. Terminología y criterios para el diagnóstico de adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma no de células pequeñas en biopsias pequeñas y muestras de citología comparados con los términos diagnósticos en las piezas de resección**

NUEVA TERMINOLOGÍA EN BIOPSIA PEQUEÑA O MUESTRA CITOLÓGICA	MORFOLOGÍA/ TINCIONES	CLASIFICACIÓN OMS 2015 TERMINOLOGÍA EN PIEZAS DE RESECCIÓN
ADC (describir patrones presentes identificables)	Morfología de ADC, patrones claramente presentes	ADC patrón predominante <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lepídico</li> <li>• Acinar</li> <li>• Papilar</li> <li>• Sólido</li> <li>• micropapilar</li> </ul>
ADC con patrón LEPÍDICO si es puro agregar nota: un componente invasor no puede ser excluido		ADC mínimamente invasor ADC in situ ADC invasor con componente lepidico
ADC MUCINOSO INVASOR describir patrones presentes, usar el término ADC mucinoso con patrón lepidico si tiene patrón lepidico puro		ADC MUCINOSO INVASOR
ADC CON CARACTERÍSTICAS COLOIDES		ADC COLOIDE
ADC CON CARACTERÍSTICAS FETALES		ADC FETAL
ADC CON CARACTERÍSTICAS ENTÉRICAS		ADC ENTÉRICO
CNCP CON INMUNOFENOTIPO DE ADC	Sin diferenciación morfológica de ADC, diagnosticado con técnicas especiales (por ej. TTF1+)	ADC el patrón sólido puede ser uno de los componentes del tumor
CCE	Patrón morfológico de CCE claramente presente	CCE
CNCP CON INMUNOFENOTIPO DE CCE	Sin diferenciación morfológica de CCE, diagnosticado con técnicas especiales (ej. P40/P63+ yTTF1-)	CCE el patrón no queratinizante puede ser uno de los componentes del tumor
CNCP, NOS	Sin clara morfología ni patrón de tinción de ADC, de CCE o neuroendocrina	CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES

ADC: adenocarcinoma; CCE: carcinoma de células escamosas; CNCP: carcinoma no de células pequeñas; NOS: no especificado de otra manera

**Tabla 3. Terminología y criterios para el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas, carcinoma de neuroendocrino de células grandes y carcinoma adenoescamoso y carcinoma sarcomatoide en biopsias pequeñas y muestras de citología comparados con los términos diagnósticos en las piezas de resección**

BIOPSIA PEQUEÑA/CITOLOGÍA: CLASIFICACIÓN IASLC/ATS/ERS	CLASIFICACIÓN OMS 2015
CCP	CCP
CNCP con morfología neuroendocrina y marcadores neuroendocrinos positivos, posible CNECG	CNECG
CNCP, NOS (presentes ambos patrones de ADC y de CCE. Agregar nota: la presencia de componente de ADC y de CCE podría corresponder a CARCINOMA ADENOESCAMOSO)	CARCINOMA ADENOESCAMOSO (si ambos componentes están representados en 10% o más)
CNCP, NOS (presentes ambos componentes de CNCP con inmunofenotipo de ADC y separadamente de CNCP con inmunofenotipo de CCE, sin clara diferenciación morfológica). Agregar nota: la presencia de componente de CNCP con inmunofenotipo de ADC y de CCE podría corresponder a CARCINOMA ADENOESCAMOSO)	ADC, CCE, CARCINOMA ADENOESCAMOSO O CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES sin claras características inmunohistoquímicas
CNCP CON CARCINOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES Y/O CARCINOMA DE CÉLULAS GIGANTES. Mencionar si están presentes patrones de ADC o de CCE	CARCINOMA PLEOMÓRFICO, CARCINOMA DE CÉLULAS FUSIFORMES Y/O CARCINOMA DE CÉLULAS GIGANTES

CCP: carcinoma de células pequeñas; CNCP: carcinoma no de células pequeñas; CNECG: carcinoma neuroendocrino de células grandes; ADC: adenocarcinoma; CCE: carcinoma de células escamosas; NOS: no especificado de otra manera

### Grado histológico del cáncer de pulmón

En la mayoría de los casos no existe sistema de graduación validado. En algunos, como en el de los Carcinomas Neuroendocrinos (CNE) se pueden clasificar en 3 grados (I Carcinoide Típico, II Carcinoide atípico y III Carcinoma de células pequeñas (CCP) y Carcinoma Neuroendocrino de células grandes (CNECG). En otros casos el propio diagnóstico implica alto grado, como en el Carcinoma de células grandes (CCG) y el Carcinoma Pleomórfico (CP).

En el caso de los ADC, la aplicación de la nueva clasificación mencionando el patrón arquitectural predominante es una aproximación al grado de diferenciación, ya que la mayoría de los estudios coinciden en que el patrón lepidico de ADC implica bajo grado, el acinar y el papilar grado intermedio y el sólido y micropapilar alto grado y éste se relaciona directamente con el índice de recurrencia o los índices de sobrevida modificando el pronóstico, como lo afirman varias publicaciones (11, 12). El reconocimiento de un patrón cribiforme de ADC se correlaciona con peor pronóstico, esto podría utilizarse para reconocer alto grado en ADC con patrón acinar (13).

En los casos de CCE o para posteriores estratificaciones por grados entre el patrón acinar y papilar de ADC se puede definir el grado por las características nucleares, aunque éste requiere profundización de estudios.

### CLASIFICACIÓN DE CANCER DE PULMÓN EN PIEZAS DE RESECCIÓN

Las siguientes entidades requieren para su diagnóstico el estudio histológico completo de las piezas de resección y no es posible diagnosticarlas en biopsias pequeñas o muestras de citología

- ADC in situ (AIS) (\*)
- ADC mínimamente invasor (MIA) (\*)
- Carcinoma de células grandes
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma pleomórfico

#### Adenocarcinoma

Los mayores cambios en la clasificación son los siguientes:

- Discontinuar el uso del término “carcinoma bronquioloalveolar” por tratarse de un término confuso que comprende entidades invasoras y no invasoras con muy diferentes pronósticos.
- Discontinuar el uso del término “ADC con subtipos mixtos” porque no ayuda a la estratificación de los ADC en grupos de diferente pronóstico.
- Utilizar el término “lepidico” para definir un patrón no invasor presente en un ADC invasor (previamente clasificado como Carcinoma bronquioloalveolar).
- Incorporar la categoría de AIS entre las lesiones preinvasoras junto a la Hiperplasia Adenomatosa Atípica (Tabla 4).
- Incorporar la categoría de MIA para definir un ADC de buen pronóstico (Tabla 5).
- Clasificar al ADC invasor de acuerdo a su patrón histológico predominante luego del exhaustivo estudio histológico estimando semicuantitativamente los porcentajes de cada subtipo presente en incrementos de a 5%.
- Aunque pudiera existir el caso en el que hubiera cantidades iguales de 2 componentes diferentes, es recomendable afinar el conteo para elegir el patrón predominante.
- Es recomendable mencionar todos los patrones y sus porcentajes dado que ese dato puede ser útil para estimar la importancia de patrones considerados de alto grado, aunque se encuentren en muy baja cantidad, como el micropapilar o para poder comparar tumores múltiples.
- Se recomienda clasificar como patrón micropapilar (y no lepidico) cuando existe un componente micropapilar dentro de los espacios aéreos en un área de patrón lepidico.
- Se recomienda clasificar como micropapilar (y no acinar) cuando existe un componente micropapilar dentro de los espacios glandulares en un área de patrón acinar.



- Se recomienda mencionar la diseminación aerógena en el informe histopatológico cuando esta forma de diseminación está presente. Recientemente descrita, consiste en nidos micropapilares o sólidos o células neoplásicas individuales situados adentro de espacios aéreos en el parénquima adyacente por afuera del borde del tumor y se considera un indicador de recurrencia en resecciones localizadas. Este signo se ha incorporado a la definición de invasión para diferenciar ADC lepidico de AIS y MIA (14, 15).
- Se sugiere clasificar como “ADC lepidico, podría corresponder a AIS” cuando un tumor mayor a 3 cm de diámetro en el estudio histológico completo con inclusión total estuviera constituido por un patrón lepidico puro.
- Se sugiere clasificar como “ADC lepidico, podría corresponder a MIA” cuando un tumor mayor a 3 cm de diámetro con estudio histológico completo con inclusión total estuviera constituido por un patrón lepidico con un foco de invasión menor o igual a 0,5 cm de diámetro mayor.
- Utilizar el término “ADC mucinoso invasor” para aquellos ADC invasores mucinosos previamente clasificados como Carcinoma bronquioloalveolar mucinoso
- Discontinuar los subtipos de ADC “de células claras” y “de células en anillo de sello” como diagnóstico y reconocerlos como términos descriptivos cuando estén presentes, aún en pequeña cantidad.
- Discontinuar el término de “Cistoadenocarcinoma mucinoso” e incluirlo bajo la categoría de “ADC Coloide”.

**Tabla 4. Adc *in situ* (AIS). Criterios diagnósticos**

<b>Tumor menor o igual a 3 cm</b>
<b>ADC solitario</b>
<b>Sin invasión estromal, vascular ni invasión pleural</b>
<b>Sin patrón de ADC invasor (tales como acinar, papilar, sólido, micropapilar, coloide, entérico, fetal o ADC mucinoso invasor)</b>
<b>Sin diseminación por espacios aéreos</b>
<b>Tipo celular mayormente no mucinoso (neumonocitos II o células de Clara), raramente puede ser mucinoso (columnares altas con núcleos basales y abundante mucina citoplasmática, a veces de tipo caliciforme)</b>
<b>Atipía nuclear ausente o inconspicua</b>
<b>Ensanchamiento septal con esclerosis o elastosis es común, particularmente en el ADC In Situ no mucinoso</b>

**Tabla 5. Adc mínimamente invasor (MIA). Criterios diagnósticos.**

<b>tumor menor o igual a 3 cm</b>
<b>ADC solitario</b>
<b>patrón lepidico predominante</b>
<b>Componente invasor menor a 0,5 cm de diámetro mayor</b>
<b>El componente invasor a ser medido incluye:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Cualquier patrón no lepidico</b></li> <li>- <b>Células tumorales infiltrando estroma miofibroblástico</b></li> </ul>
<b>Se excluye su diagnóstico cuando</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Hay invasión linfática, hemática, de espacios aéreos o pleural</b></li> <li>- <b>Contiene necrosis tumoral</b></li> </ul>
<b>El tipo celular es mayormente no mucinoso (neumonocitos II o células de Clara), raramente puede ser mucinoso (columnares altas con núcleos basales y abundante mucina citoplasmática, a veces de tipo caliciforme)</b>

**RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO DE AIS O MIA**

- *Sólo puede establecerse el diagnóstico de certeza en el estudio de la totalidad del tumor.*
- *En el estudio intraoperatorio solo puede establecerse que la lesión tiene crecimiento predominantemente lepidico. Es aún controvertida la utilidad y seguridad de la biopsia intraoperatoria para distinguir entre AIS y MIA de otros tipos de ADC (16).*
- *El estudio intraoperatorio del margen de resección de estas lesiones es casi imposible si el mismo es próximo a la lesión. Aún no es claro el pronóstico de los AIS y MIA en resecciones limitadas ya que la mayoría de ellos ha sido descrita en piezas de resección como lobectomías (16).*

### **Carcinoma de células escamosas**

Los mayores cambios en la clasificación en CCE consisten en:

1. Clasificarlos en queratinizantes (si existe inequívoca queratinización de cualquier tipo y en cualquier cantidad) y no queratinizantes (debido a que muchos ADC muestran morfología escamoide su diagnóstico requiere expresión de marcadores escamosos como P63 o P40 (17). La presencia o ausencia de queratinización no parece modificar el pronóstico.
2. El carcinoma basaloide es el único subtipo reconocido dentro de los CCE. Conformar diagnóstico cuando el componente basaloide se expresa en más del 50% del tumor. Cuando es igual o menor al 50% se describe como “con características basaloides”. Algunas publicaciones postulan un pronóstico más pobre para este subtipo de CCE.
3. El cambio de células claras no es actualmente reconocido como un subtipo, sino como una característica histológica que puede ocurrir tanto en los queratinizantes como en los no queratinizantes. Puede ser mencionado como “con características de células claras”
4. Un hallazgo descrito posteriormente a la publicación de la clasificación es la importancia de reconocer la diseminación aerógena de los CCE (con los mismos criterios que para los patrones sólido o micropapilar de los ADC) como predictor independiente de recurrencia (18).

### **Carcinoma de células grandes**

Su diagnóstico está restringido a piezas de resección.

Es un diagnóstico de exclusión luego de evaluar diferenciación escamosa o glandular y diferenciación neuroendocrina.

En la clasificación actual todos los subtipos han sido movidos a las categorías de ADC, CCE, CNE o a un grupo de “otros y carcinomas inclasificables”.

### **Carcinoma sarcomatoide**

Es un término general que comprende los Carcinomas pleomórficos (CP), los Carcinomas de células gigantes y los de células fusiformes puros, los Carcinosarcomas y el Blastoma pulmonar. Se recomienda utilizar estos términos específicos más que la nomenclatura general para evitar confusiones, principalmente con sarcomas.

La clasificación y los criterios diagnósticos para clasificarlos no difieren de los criterios de la Clasificación de 2004.

Su diagnóstico requiere el estudio completo, en pieza de resección.

### **Referencias**

1. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015
2. Travis W, Brambilla E, Noguchi M, et al. IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; (6) 2:244:285.
3. W.D. Travis. The 2015 WHO classification of lung tumors. Pathologie 2014 • [Suppl 2] • 35:188–188
4. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC, eds. Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Pathology and Genetics. WHO Classification of Tumours. IARC, 2004.

5. Rossi G, Pelosi G, Graziano P, Barbareschi M and Papotti M. A Reevaluation of the Clinical Significance of Histological Subtyping of Non Small Cell Lung Carcinoma: Diagnostic Algorithms in the Era of Personalized Treatments. Review Article. *Int J Surg Pathol* 2009; 17: 206
6. William D. Travis, MD, Elisabeth Brambilla, MD, Andrew G. Nicholson, MD, Yasushi Yatabe, MD, John H. M. Austin, MD, Mary Beth Beasley, MD, Lucian R. Chirieac, MD, Sanja Dacic, MD, Edwina Duhig, MD, Douglas B. Flieder, MD, Kim Geisinger, MD, Fred R. Hirsch, MD, Yuichi Ishikawa, MD, Keith M. Kerr, MD, Masayuki Noguchi, MD, Giuseppe Pelosi, MD, Charles A. Powell, MD, Ming Sound Tsao, MD, and Ignacio Wistuba, MD. On Behalf of the WHO Panel. The 2015 WHO classification of lung tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10: 1243–1260
7. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN, Kerr KM. Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol* 2010; 5(4):442-7.
8. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 ( $\Delta$ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*.2012; 25(3):405-15.
9. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, Graziano P, Cavazza A, Rekhtman N, Pastorino U, Scanagatta P, Papotti M.  $\Delta$ Np63 (p40) and thyroid transcription factor-1 immunoreactivity on small biopsies or cellblocks for typing non-small cell lung cancer: a novel two-hit, sparing-material approach. *J Thorac Oncol* 2012; 7(2):281-90.
10. Brambilla E. Lung cáncer: multidisciplinaria approach for management. *Eur Resp J* 2010; 35:717-720
11. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol*. 2011 May;24(5):653-64
12. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? *Eur Respir J*. 2016 Mar;47(3):720-3.
13. Warth A, Muley T, Kossakowski C, et al. Prognostic impact and clinicopathological correlations of the cribriform pattern in pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2015; 10:638–644.
14. Kadota K, Nitadori JI, Sima CS, et al. Tumor spread through air spaces is an important pattern of invasion and impacts the frequency and location of recurrences following limited resection for small stage I lung adenocarcinomas. *J Thorac Oncol* 2015;10:806–814.
15. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, et al. Prognostic impact of intraalveolar tumor spread in pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:793–801.
16. Eguchi T1, Kadota K2, Park BJ3, Travis WD4, Jones DR3, Adusumilli PS5. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification: what the surgeon should know. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Autumn;26(3):210-22.
17. Kadota K, Nitadori J, Rekhtman N, Jones DR, Adusumilli PS, Travis WD. Reevaluation and reclassification of resected lung carcinomas originally diagnosed as squamous cell carcinoma using immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:1170–1180.
18. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. Lu S1, Tan KS2, Kadota K3, Eguchi T4, Bains S5, Rekhtman N6, Adusumilli PS7, Travis WD8. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):223-234

## FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA TERAPÉUTICA. TESTEOS MOLECULARES

El estudio de factores de pronóstico tumorales contribuye a identificar pacientes con riesgo de progresión más rápida de la enfermedad.

### **Tipo histológico**

El tipo histológico de carcinoma está asociado a una presentación clínica, a determinados factores de riesgo y a características en su evolución. Dentro de los carcinomas no células pequeñas, los ADC en general presentan mayor potencial de metástasis a distancia que los CE. Los CGC y los Carcinomas sarcomatoides tienen peor pronóstico aún en estadios tempranos (1, 2).

De acuerdo a la clasificación OMS 2015 la mayor parte de los ADC infiltrantes muestran un patrón de crecimiento mixto y son clasificados por su patrón de crecimiento predominante, debiendo consignarse el porcentaje de cada patrón presente en la lesión ya que ellos están asociados a diferente evolución clínica por su potencial metastásico. Los de mejor pronóstico, excluyendo el componente lepidico que pueden tener asociados estos tumores, son los ADC con patrones acinar y papilar y los asociados a mayor potencial metastásico son los patrones sólido y micropapilar. Mas recientemente se ha descrito, pero no incluido en la clasificación OMS 2015, el patrón de crecimiento cribiforme también asociado a mayor potencial metastásico y peor pronóstico (3, 4, 5)

No existe un sistema bien establecido para determinar grados histológicos o citológicos tanto en ADC como en carcinomas escamosos si bien hay algunas propuestas al respecto (2, 6).

### **Embolias vasculares**

Es recomendable describir las embolias vasculares tanto linfáticas como sanguíneas, ya que si bien no están incluidas en la estadificación como un predictor de evolución, existen estudios que las asocian a peor pronóstico (7,8). Recientemente también se ha descrito, tanto para el ADC como en el carcinoma escamoso la asociación con mal pronóstico de la presencia de diseminación intraalveolar del tumor, considerándose como una forma de metástasis intrapulmonar (9,10).

### **Otros marcadores de pronóstico: Biomarcadores de pronóstico**

Hasta el momento, si bien se han evaluado muchos biomarcadores, para establecer su valor pronóstico no existe ninguno recomendado que deba ser incluido en el estudio de rutina de un tumor pulmonar, por fuera de estudios de investigación.

Se han evaluado factores asociados a proliferación y apoptosis (Ki67, p53, Rb, bcl-2, ciclina D1, inhibidores de kinasa dependiente de ciclina como p21 y p27), así como también moléculas de adhesión (E- caderinas, CD44), factores asociados a angiogénesis, reparación de ADN (ERCC-1, RRM-1), pero con resultados contradictorios en muchos casos.

Algunas alteraciones moleculares presentes en el tumor están asociadas a diferente pronóstico: por ejemplo, la presencia de mutaciones del gen EGFR. Del mismo modo el estudio de linfocitos intratumorales (TILs), relación TILs/CD8, expresión de PD-L1 y otros estudios relacionados con la respuesta inmune se ha asociado a diferente pronóstico. Hasta la actualidad ni las alteraciones moleculares ni de la respuesta inmune relacionadas con el pronóstico tumoral se incluyen en los estudios de rutina (11,12).

### **Biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.**

En los últimos años el desarrollo de terapéuticas con blancos moleculares y de inmunoterapia ha determinado, en algunos casos, la necesidad de efectuar test adicionales sobre la muestra en la que se efectúa el diagnóstico de cáncer de pulmón. Dado la evolución rápida de los estudios clínicos de estas terapéuticas y de la aparición de nuevas drogas y de nuevas técnicas de estudio de las alteraciones moleculares o del sistema inmune relacionadas con ellas, las guías referidas a estos temas se deben actualizar en periodos más cortos. Ciertos conceptos generales con respecto a los test relacionados con estas terapéuticas son útiles para todas ellas.

. Si bien estos test pueden realizarse desde el momento del diagnóstico del cáncer de pulmón, acelerando de este modo los tiempos en los que el médico tratante cuenta con los resultados, es necesario realizarlos cuando los pacientes tienen indicación de estas terapéuticas y el test está indicado para determinar la respuesta a la misma. (Indicaciones referidas en el capítulo de terapias con blancos moleculares e inmunoterapia).

. Sobre todo, relacionado con inmunoterapia, debe consignarse que, en ocasiones, el test está asociado con mejor respuesta terapéutica pero es un test complementario no obligatorio para instaurar dicha terapéutica.

. Los test deben realizarse utilizando la/s técnicas, plataformas diagnósticas y reactivos que han sido validados por los estudios clínicos u otros estudios posteriores como determinantes de la respuesta terapéutica.

### **Biomarcadores predictivos de respuesta a terapéuticas dirigidas a blancos moleculares (13-14).**

- **Mutaciones del gen de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)**

Cuando los pacientes son potenciales candidatos a terapéutica con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) del gen EGFR para su selección se debe realizar la determinación de mutaciones en los exones 18 a 21 del dominio tirosina quinasa del gen del EGFR (10). También se recomienda la determinación de la presencia de mutación T790M del exón 20 del mismo gen en aquellos pacientes que han recibido inhibidores de tirosinaquinasa de EGFR y han desarrollado resistencia a dicha terapéutica (15).

El estudio puede realizarse en muestras de tejido tumoral de tamaño variable y/o en muestras citológicas.

El método para la determinación de la presencia de mutaciones es de PCR- secuenciación. Hay varias plataformas para realizar PCR-secuenciación, con diferente sensibilidad de acuerdo a la cantidad y

proporción de células tumorales. Es recomendable utilizar un método que permita determinar la presencia de mutaciones en una muestra con al menos 10% de células tumorales.

Los métodos más utilizados en nuestro medio son Sanger y qPCR aleloespecífica. Actualmente se han comenzado a incorporar secuenciadores de nueva generación (NGS) para determinar la presencia de grupos de alteraciones moleculares simultáneamente.

La detección por inmunohistoquímica del receptor de EGFR y las técnicas de amplificación de EGFR (técnicas de hibridación in situ :FISH, CISH, SISH) no son útiles para predecir respuesta a TKI (15).

Existen anticuerpos comerciales para determinación por IHQ de las dos mutaciones más frecuentes de los exones 19 y 21. Su uso solo se recomienda por excepción cuando la muestra no es suficiente para los métodos de secuenciación mencionados previamente (16).

- **Rearreglo del gen ALK**

Cuando los pacientes son potenciales candidatos a recibir terapéutica con inhibidores de la proteína de fusión de ALK, se recomienda la determinación del rearreglo del gen ALK (gen de fusión o de la proteína de fusión ALK/EMI4 y ALK/otros genes asociados)

Las técnicas validadas para esta determinación son la técnica de FISH y la inmunohistoquímica. Para la técnica de FISH es de break apart utilizando sonda Vysis. La muestra debe tener al menos 50 células tumorales bien preservadas, con clara señalización con control simultáneo en un corte de H y E, para identificar dichas células. Se considera positivo el hallazgo de 15% o más de células con señal indicadora de fusión ALK. Son indicadores de fusión la separación de las señales roja y verde o la presencia de señal roja sola (17).

La técnica de inmunohistoquímica validada como predictor de respuesta terapéutica utiliza el anticuerpo anti ALK clon D5F3 empleado con los sistemas de detección y amplificación Optiview de Ventana (CDx) (10). No ha sido descrito un número mínimo de células tumorales en la muestra que sea necesario para hacer esta determinación. Existen otros anticuerpos para ser utilizados por IHQ para la determinación de ALK (clon 5A4). Correctamente validados han demostrado muy buena correlación con el FISH. No se debe utilizar el anticuerpo anti ALK 1 que se utiliza habitualmente en el diagnóstico de linfomas (18).

- **Rearreglo gen ROS1**

Se debe determinar la presencia de gen de fusión de ROS1 en aquellos pacientes candidatos a terapéuticas con inhibidores de dicho gen de fusión. Se puede determinar en forma secuencial en pacientes negativos para alteraciones de EGFR y ALK, o simultáneamente con dicha determinación. El método recomendado, dada la baja frecuencia de dicha fusión, es iniciar la búsqueda con inmunohistoquímica con la utilización del clon D4D6 en plataformas automatizadas de inmunohistoquímica utilizando sistemas de amplificación y detección que hacen más sensible el método. Los casos positivos por inmunohistoquímica serán confirmados por FISH. Para determinar positividad por inmunohistoquímica se utiliza un score que evalúa intensidad y porcentaje de células positivas. La técnica de FISH se evalúa igual que la técnica de ALK y la positividad también se considera con 15% o más de células con separación de señales o señal roja sola.

A diferencia de la determinación de ALK no existen, salvo el clon de anticuerpo, un kit ni plataforma de inmunohistoquímica ni sonda de FISH específicas para realizar estas determinaciones (19,20).

- **Otros tests moleculares**

Hasta el momento no hay otros tratamientos con blancos moleculares aprobados que requieran la determinación de alteraciones moleculares adicionales.

El uso de paneles en sistemas de secuenciación de nueva generación (NGS) permite la determinación simultánea de grupos de alteraciones moleculares, el número de dichas alteraciones varía de acuerdo al panel utilizado. Los resultados con el uso de estos paneles darán al médico tratante información acerca de cambios moleculares que son blanco terapéuticos en uso y de otras alteraciones moleculares adicionales. El informe de dichos casos deberá incluir claramente los hallazgos y la utilidad terapéutica de las mismas (21, 22).

- **Biopsia líquida**

Existe extensa bibliografía con múltiples estudios acerca de la determinación de alteraciones moleculares en sangre y otros líquidos corporales con potencial utilidad clínica para determinar la

sensibilidad de los pacientes con cáncer de pulmón a las terapias blanco. Hasta la actualidad la única técnica validada en la práctica clínica es la determinación de mutaciones de resistencia del gen de EGFR (T790M) en pacientes que progresan luego de un tiempo de haber recibido inhibidores de tirosina quinasa de dicho gen cuando no se tiene acceso a una nueva muestra de tejido. La técnica más frecuentemente utilizada es de qPCR alelo-específica. Sin duda en el futuro la utilización en la práctica clínica de estos estudios será mucho más amplia (23).

- **Inmunoterapia. Tests necesarios.**

El desarrollo de la inmunoterapia se asocia, en algunos casos, a la determinación de algunos marcadores para lograr el mejor beneficio con su uso. La evaluación de la respuesta inmune a través de un biomarcador no es tan lineal como en el caso del estudio de alteraciones moleculares de las células tumorales. La respuesta inmune es un fenómeno dinámico del cual uno puede evaluar un momento puntual de ese fenómeno. Eso ha originado que hasta el momento los biomarcadores utilizados para evaluar la potencial respuesta a inmunoterapia aun no sean del todo precisos. Por otro lado no siempre estos test son necesarios estrictamente para poder otorgar estas terapéuticas, son los casos de los llamados test diagnósticos complementarios (complementary diagnosis), solo en pocos casos la realización del test es necesaria más estrictamente (companion diagnosis).

Hasta la actualidad los tratamientos de inmunoterapia aprobados para cáncer de pulmón están asociados a la determinación por inmunohistoquímica de PD-L1. Esta determinación es compleja en la práctica porque cada droga anti PD-1 o anti PD-L1 se ha asociado a un clon determinado de inmunohistoquímica anti PD-L1, efectuado sobre una plataforma diagnóstica determinada, diferentes para cada droga.(24)

Esta área está en permanente revisión y se esperan cambios significativos relacionados con los test necesarios para otorgar estos tratamientos. La recomendación más prudente probablemente sea seguir las guías internacionales y las condiciones de aprobación locales de cada droga.

Hasta la actualidad el tratamiento con Pembrolizumab se asocia a la determinación de PD-L1 por inmunohistoquímica con el clon 22C3 presentado como kit de la compañía DAKO, realizado en plataforma DAKO. Este es el único test que se considera "companion diagnostic". El porcentaje de células tumorales necesarias para tratamiento varía de acuerdo a su utilización en primera o segunda línea. Para primera línea se deben hallar más del 50% de células tumorales con marcación de membrana, completas o incompletas, cualquier intensidad (17) Para segunda línea, el hallazgo de 1% o más de células positivas habilita el tratamiento (25)

Los tratamientos con Nivolumab y Atezolizumab están asociados a otros test de IHQ, no siendo estrictamente necesario realizar estos test para otorgar el tratamiento (test diagnósticos complementarios). Para tratamiento con Nivolumab se recomienda la utilización de anticuerpo 28-8 en kit de DAKO con la utilización de igual plataforma DAKO recomendada para Pembrolizumab. Se considera candidato a terapéutica con 1% o más de células tumorales con marcación de membrana.

Atezolizumab está asociado a una IHQ que utiliza clon SP142 en kit de la compañía Ventana realizado en plataforma automatizada de Ventana, es el único test que además de evaluar porcentaje de células tumorales evalúa simultáneamente porcentaje de células inmunes, se utiliza un score con la evaluación de ambas marcaciones.

Se han realizado varios estudios que tratan de armonizar estos anticuerpos y plataformas para otorgar mayor facilidad y acceso a los testeos. De estos estudios surgirán en poco tiempo cambios en lo expuesto previamente. Hasta la actualidad los test que solo evalúan células tumorales y que utilizan los anticuerpos 22C3, 28.8 y SP263 han demostrado buena correlación entre si. (26-27-28). El anticuerpo SP263 Ventana se utiliza actualmente en los estudios clínicos de Durvalumab.

#### Referencias

1. Corrin B. Pathology of the lungs. Churchill Livingstone, Eds, 2000.
2. Travis WD, Brambilla E, Geisinger KR. Histological grading in lung cancer: one system for all or separate systems for each histological type? Eur Respir J. 2016 Mar;47(3):720-3. doi: 10.1183/
3. Yim J, Zhu LC, Chiriboga L, Watson H, Goldberg J, Moreira A. Histologic Features are important prognostic indicators in early stages lung adenocarcinomas. Modern Pathology 2009; 20, 233-241.

4. Zhao Y, Wang R, Shen X, Pan Y, Cheng C, Li Y, Shen L, Zhang Y, Li H, Zheng D, Ye T, Zheng S, Sun Y, Chen H. Minor Components of Micropapillary and Solid Subtypes in Lung Adenocarcinoma are Predictors of Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):2099-105. doi: 10.1245
- 5.
6. Warth A., Muley T., Kossakowski C., Stenzinger A, Schirmacher P., Dienemann H, Weichert W. Prognostic impact and clinicopathological correlations of the cribriform pattern in pulmonary adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2015;10, 638-644
7. Sica G, Yoshizawa A, Sima C, Azzoli C, Downey R, Rusch V, Travis W, Moreira A. A Grading System of Lung Adenocarcinomas Based on Histologic Pattern is Predictive of Disease Recurrence in Stage I Tumors. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(8):1155-62.
- 8.
9. Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, Hishida T, Nishiwaki Y. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest* 2010; 65(12):1092-8.
10. Hisashi Saji et al. Prognostic significance of intratumoral vascular invasion in non-small cell lung cancer –a candidate of pathological prognostic factors in the next TNM classification. 14TH WORLD CONFERENCE ON LUNG CANCER 2011, Amsterdam.
11. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goepfert B, Schirmacher P, Dienemann H, Weichert W. Prognostic Impact of Intraalveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2015 Jun;39(6):793-801. doi: 10.1097/
12. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, Adusumilli PS, Travis WD. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):223-234. doi: 10.1016/
13. Tang H, Wang S, Xiao G, Schiller J, Papadimitrakopoulou V, Minna J, Wistuba II, Xie Y. Comprehensive evaluation of published gene expression prognostic signatures for biomarker-based lung cancer clinical studies. *Ann Oncol*. 2017 Feb 14. doi: 10.1093/ [Epub ahead of print]
14. Yan X, Jiao SC, Zhang GQ, Guan Y, Wang JL Tumor-associated immune factors are associated with recurrence and metastasis in non-small cell lung cancer. *Cancer Gene Ther*. 2017 Jan 13. doi: 10.1038/cgt.2016.40. [Epub ahead of print.
15. CAP/AMP/IASLC molecular testing guidelines. Draft of update 2016. IASLC website.
16. Sholl LM. The Molecular Pathology of Lung Cancer. *Surg Pathol Clin*. 2016 Sep;9(3):353-78. doi: 10.1016/
17. Roy-Chowdhuri S, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Borczuk A, Cagle PT, Capelozzi V, Dacic S, da Cunha Santos G, Hariri LP, Kerr KM, Lantuejoul S, Mino-Kenudson M, Moreira A, Raparia K, Rekhtman N, Sholl L, Thunnissen E, Tsao MS, Vivero M, Yatabe Y. Biomarker Testing in Lung Carcinoma Cytology Specimens: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Apr 15. [Epub ahead of print]
18. Keedy WL, Temin S, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation Testing for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Considering First-Line EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29 (15): 2121-2127.
19. Mc Leer-Florin A, Moro Sibilot D, Melis A, Salameire D., Lefebvre C, Ceccaldi F, de Fraipont F, Brambilla E., Lantuejoul S. Dual IHC and FISH testing for ALK gene rearrangement in lung adenocarcinomas in routine practice: a French study. *J Thorac Oncol* 2012; 7(2):348-54.
20. Efficacy of D5F3 IHC for detecting ALK gene rearrangement in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. Efficacy of D5F3 IHC for detecting ALK gene rearrangement in NSCLC patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Oct 25;7(43):70128-70142. doi: 10.1863
21. Bubendorf L, Büttner R, Al-Dayel F, Dietel M, Elmberger G, Kerr K, López-Ríos F, Marchetti A, Öz B, Pauwels P, Penault-Llorca F, Rossi G, Ryška A, Thunnissen E. Testing for ROS1 in non-small cell lung cancer: a review with recommendations. *Virchows Arch*. 2016 Nov;469(5):489-503. Review
22. Kaderbhai CG, Boidot R, Beltjens F, Chevrier S, Arnould L, Favier L, Lagrange A, Coudert B, Ghiringhelli F. Use of dedicated gene panel sequencing using next generation sequencing to improve the personalized care of lung cancer. *Oncotarget*. 2016 Apr 26;7(17):24860-70. doi: 10.18632
23. Shao D, Lin Y, Liu J, Wan L, Liu Z, Cheng S, Fei L, Deng R, Wang J, Chen X, Liu L, Gu X, Liang W, He P, Wang J, Ye M, He J. A targeted next-generation sequencing method for identifying clinically relevant mutation profiles in lung adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2016 Mar 3;6:22338. doi: 10.1038
24. Sholl LM, Aisner DL, Allen TC, Beasley MB, Cagle PT, Capelozzi VL, Dacic S, Hariri LP, Kerr KM, Lantuejoul S, Mino-Kenudson M, Raparia K, Rekhtman N, Roy-Chowdhuri S, Thunnissen E, Tsao M, Vivero M, Yatabe Y. Liquid Biopsy in Lung Cancer: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 2016 Aug;140(8):825-9. doi: 10.5858
25. Kerr K. Hirsh F. PD-L1 immunohistochemistry. Friend or Foe. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:326–331; doi: 10.5858



26. Herbst RS, Baas P, Perez-Gracia JL, Felip E, Kim DW, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, Surmont V, De Castro G Jr, Garrido M, Shentu Y, Dolled-Filhart M, Im E, Garon EB. P2.41 (also presented as PD1.06): Pembrolizumab vs Docetaxel for Previously Treated NSCLC (KEYNOTE-010): Archival vs New Tumor Samples for PD-L1 Assessment: Track: Immunotherapy. J Thorac Oncol. 2016 Oct;11(10S):S242-S243. doi: 10.1016/
27. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators.. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833
28. Hirsh F, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, Richardson W, Towne P, Hanks D, Vennapusa B, Mistry A, Kalamegham R, Averbuch S, Novotny J, Rubin E, Emancipator K, McCaffery I, Williams JA, Walker J, Longshore J, Tsao MS, Kerr KM. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J Thorac Oncol. 2017 Feb;12(2):208-222. doi: 10.1016
29. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S, Rüschoff J, Schildhaus HU, Schirmacher P, Tiemann M, Warth A, Weichert W, Fischer RN, Wolf J, Büttner R. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. Modern Pathology (2016) 29, 1165–1172.
30. Neuman T, London M, Kania-Almog J, Litvin A, Zohar Y, Fridel L, Sandbank J, Barshak I, Vainer GW. A Harmonization Study for the Use of 22C3 PD-L1 Immunohistochemical Staining on Ventana's Platform. J Thorac Oncol. 2016 Nov;11(11):1863-1868. doi: 10.1016

### ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA DEL CÁNCER DE PULMÓN (pTNM). 8ª edición (2017)

Las recomendaciones para esta clasificación provienen del análisis de las bases de datos de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), la revisión de artículos publicados y un amplio y multidisciplinario consenso, que fue realizado por la IASLC por solicitud de la Union of the International Cancer control (UICC) y American Joint Committee on Cancer (AJCC), quienes las incorporaron en sus respectivos manuales de la 8ª edición de estadificación (1, 2)

#### Es la clasificación histopatológica post- quirúrgica.

- La evaluación del tumor primario (pT) se realiza en la resección del mismo o en una biopsia adecuada que permita evaluar la categoría más alta de pT.
- Para la evaluación de pN, la resección debe ser adecuada de manera que permita precisar la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- La determinación de metástasis a distancia (pM) implica estudio microscópico.
- Datos clínicos y patológicos pueden combinarse solamente si la información disponible es parcial.

#### pT (TUMOR)

**pTX:** Tumor no evaluado o tumor descubierto por células positivas en citología de esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia en imágenes o en endoscopia

**pT0:** Sin evidencia de tumor primario

**pTis:** Carcinoma *in situ*: Tis (AIS) para adenocarcinoma *in situ*, Tis (SCIS) para carcinoma escamoso *in situ*.

**pT1:** tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. (\*)

- T1mi: adenocarcinoma mínimamente invasor
- T1a: tumor ≤ 1 cm en su mayor dimensión
- T1b: tumor > 1 cm y ≤ 2 cm en su mayor dimensión
- T1c: tumor >2 cm y ≤ 3 cm en su mayor dimensión

(\*) También se considera T1a a un tumor de presentación muy infrecuente, con diseminación superficial a lo largo del bronquio, de cualquier tamaño con componente invasor limitado a la pared del bronquio, que puede extenderse al bronquio principal.

**pT2:** tumor > de 3 cm pero ≤ 5cm en su mayor dimensión

T2a: tumor > 3 cm pero ≤ 4 cm



T2b: tumor > 4 cm pero ≤ 5 cm

o con cualquiera de las siguientes características:

Tumor que invade bronquio principal a cualquier distancia de la carina pero sin comprometerla

-Tumor que invade la pleura visceral (PL1-PL2)

-Tumor asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva, que se extiende a la región hilar que puede comprometer parte o todo el pulmón.

Si presenta alguna de estas características y no se puede determinar el tamaño debe clasificarse como T2a.

**pT3:** Tumor > 5 cm pero ≤ 7cm en su mayor dimensión

o, tumor que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras:

Pleura parietal (PL3), pared torácica (incluyendo tumor del *sulcus*), nervio frénico, pleura o pericardio parietal.

O, nódulo (s) tumoral separado del tumor principal en el mismo lóbulo

**pT4:** Tumor >7cm en su mayor dimensión

o, que invade cualquiera de las siguientes estructuras:

diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina

o, nódulo (s) tumoral separado del tumor principal en diferente lóbulo ipsilateral

#### **pN: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**

**pNX:** Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados

**pN0:** confirmación microscópica de ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

**pN1:** confirmación microscópica de metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales y/o hiliares y intrapulmonares, incluidos ganglios linfáticos con invasión directa.

**pN2:** confirmación microscópica de metástasis en ganglios mediastinales y/o subcarinales ipsilaterales

**pN3:** confirmación microscópica de metástasis en ganglios linfáticos mediastinales contralaterales; hilar contralateral; escaleno ipsi o contralateral; o supraclavicular

#### **M: METÁSTASIS A DISTANCIA**

**M0:** Sin metástasis a distancia

**M1:** Presencia de metástasis

M1a: Nódulo (s) tumoral separado en pulmón contralateral

Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico maligno (\*)

M1b: Metástasis extratorácica única en un solo órgano. Compromiso de un único ganglio linfático no regional

M1c: Múltiples metástasis extratorácicas en uno o varios órganos

(\*) En la mayoría de los casos la presencia de derrame pleural o pericárdico es debido al tumor. En casos excepcionales si el estudio citológico reiterado es negativo, si los líquidos no son hemorrágicos ni exudativos y en correlación con datos clínicos puede interpretarse como derrame no asociado al tumor.

#### **Datos relevantes a tener en cuenta al momento de establecer el pTNM (3)**

##### **a. Tamaño tumoral**

Se recomienda la medida del tumor previa a la fijación en formol, ya que se ha demostrado que en tumores de poco tamaño la retracción por la fijación en formol puede cambiar el T.

Se debe medir al menos el mayor diámetro con regla y precisión milimétrica, sin “redondeos” ni estimaciones.

Para definir la categoría T de los tumores subsólidos (4) se debe medir la parte invasora ya que es la que determina el pronóstico, pero se recomienda documentar también el tamaño total del tumor (incluyendo ambos componentes).

(Los nódulos “subsólidos” o parcialmente sólidos son aquellos que presentan en la imagen de tomografía computada una parte sólida y una en vidrio esmerilado. Microscópicamente corresponden a adenocarcinomas no mucinosos con un componente lepidico y otro invasor).

La medida de los tumores después de terapia de inducción debe realizarse multiplicando el porcentaje de células viables por el tamaño total del tumor.

PUNTOS DE CORTE DEL TAMAÑO TUMORAL (1- 2-3-4- 5- 7)	
≤ 1 cm	<b>T1a</b>
> 1 cm pero ≤ 2 cm	<b>T1b</b>
> 2 cm pero ≤ 3 cm	<b>T1c</b>
> 3 cm pero ≤ 4 cm	<b>T2a</b>
> 4 cm pero ≤ 5 cm	<b>T2b</b>
> 5 cm pero ≤ 7 cm	<b>T3</b>
>7 cm	<b>T4</b>

**b. Invasión pleural (5, 6)**

Si la invasión pleural (PL) en cortes con H y E de los tumores menores de 3 cm es dudosa, se debe realizar coloración para fibras elásticas, y establecer los siguientes niveles:

- PL0: Tumor localizado dentro del parénquima pulmonar o que llega al tejido conectivo pleural sin atravesar la lámina elástica
- PL1: Tumor que invade la pleura a través de la lámina elástica
- PL2: Tumor que invade la superficie de la pleura visceral
- PL3: Tumor que invade la pleura parietal o la pared torácica

Los tumores con invasión directa a un lóbulo adyacente a través de la cisura o por extensión directa en algún punto donde la cisura es deficiente debe ser clasificado como T2a, a menos que otro criterio le asigne una categoría de T más alta.

Las categorías de pT considerando el compromiso de la pleura son las siguientes, pero recordar que se deben tener en cuenta las otras características que definen cada categoría:

pT	PL
<b>T1</b>	0
<b>T2a</b>	1 o 2
<b>T3</b>	3

**c. Nódulos múltiples**

Las recomendaciones se aplican a aquellas lesiones encontradas tanto en el estudio macroscópico como en el microscópico, y difieren según el patrón de presentación de la enfermedad (3, 7, 8, 9).

1- Tumores primarios sincrónicos y metacrónicos

Criterios patológicos después de la resección:

- Tipos histológicos claramente diferentes (por ej, adenocarcinoma y carcinoma escamoso)
- Claras diferencias por una evaluación histológica exhaustiva
- Carcinoma escamoso que se origina en un carcinoma escamoso in situ
- Criterios relativos: ausencia de metastásis ganglionar; patrón de biomarcadores diferente

Aplicar pTNM en cada uno de los nódulos

2- Nódulos separados con histología similar (metástasis intrapulmonares)

Criterios patológicos: histología similar a tumor primario, que NO son múltiples focos de adenocarcinoma in situ, mínimamente invasor o patrón lepidico.

Dependiendo de la localización deben clasificarse de la siguiente manera:

Igual lóbulo	T3
Lóbulo diferente Ipsilateral	T4
Pulmón Contralateral	M1a

3- Adenocarcinoma patrón lepidico multifocal

Criterios:

- Evaluación histológica detallada
- Aplica si una o varias lesiones son AIS, MIA o lepidico y hay otro nódulo subsólido sin biopsia.
- Los nódulos pueden ser identificados previamente a la cirugía o solamente hallazgo patológico.
- No deben ser considerados los focos de hiperplasia adenomatoide atípica.

Independientemente de la localización de los tumores se clasifica con el T más alto y, entre paréntesis el número de lesiones o “m” por múltiples. N y M se aplica colectivamente a estos tumores.

4- Adenocarcinoma de crecimiento difuso tipo neumónico

Es la presentación típica de los adenocarcinomas mucinosos invasores, pero pueden presentarla también adenocarcinomas no mucinosos o mixtos.

Aunque el patrón lepidico es el más frecuente puede ser heterogéneo y presentar otros (acinar, micropapilar, papilar). Si es un solo foco se determina pT por el tamaño tumoral.

Si son múltiples focos se determina pT por las diferentes localizaciones como se describió previamente.

Si el tamaño tumoral es difícil de determinar y hay evidencias de compromiso en otro lóbulo ipsilateral se aplica pT4.

**d. Prefijos (3):**

- Cuando se evalúa un tumor que ha recibido terapéuticas multimodales previamente se coloca el sufijo “y”: yTNM
- Cuando se evalúa una recidiva tumoral luego de un período libre de lesión se coloca el sufijo “r”: rTNM

**N: GANGLIOS METASTÁSICOS**

El hallazgo de células tumorales en un ganglio linfático mediante la utilización de inmunohistoquímica (citoqueratina) se puede consignar, pero no se recomienda su utilización para realizar la estadificación.

Se proponen subestadios patológicos en el factor N como descriptores prospectivos (aún no considerados en el actual TNM) dado el diferente pronóstico según sea la estación ganglionar única o múltiple.

- **pN1a** compromiso un solo nivel pN1
- **pN1b** compromiso multiples niveles pN1
- **pN2a1** un solo nivel pN2 “skip” metástasis (N2 única sin N1)
- **pN2a2** un solo nivel pN2 con pN1
- **pN2b** múltiples niveles pN2

**TNM de tumores malignos de pulmón. 8ª edición. 2017**

ESTADIO	T	N	M
Ca. oculto	Tx	N0	M0
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a-c, T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a-c, T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
Estadio IIIB	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T1a-c, T2a, b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3, T4	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1
	IVA	Cualquier N	M1a, M1b
	IVB	Cualquier N	M1c

**Protocolo de informe de pieza de resección de cáncer de pulmón**

El informe anatomopatológico de la pieza de resección de un CP puede ser descriptivo o con el llenado de una lista de ítems preestablecidos (*checklist*).

El Colegio Americano de Patólogos (CAP) posee y publica prácticos *checklist* para el estudio e informe completo de las piezas tumorales.

Sea cual fuere el método que se utilice en el informe éste debe contener todos los elementos que permitan establecer el pTNM con la consiguiente estadificación.

Si el patólogo desconoce el resultado de los estudios que permiten establecer la presencia o no de metástasis puede consignar todos los datos referentes al T y al N por él estudiados y completar con Mx, dejando al médico tratante la finalización de la estadificación.

El estudio de la pieza debe permitir establecer el tipo histológico tumoral, la presencia o no de tumores satélites o sincrónicos, la presencia o no de lesiones *in situ* u otras lesiones pre invasivas.

- Se debe estudiar el margen de resección bronquial (anillo bronquial) y, si el tumor está cercano a dicho margen, consignar la distancia y la presencia o no de lesiones *in situ* proximales al tumor principal.
- Se debe estudiar la pleura y, cuando sea necesario, utilizar coloración para fibras elásticas para establecer el compromiso tumoral o no de la misma.
- Se deben disecar y estudiar los ganglios incluidos en la pieza de resección tumoral. El resto de los ganglios se deben informar en forma individual, separados por regiones de acuerdo a la identificación realizada por el cirujano al hacer la resección.

- Ante la presencia de sutura mecánica se debe estudiar la distancia del tumor a la misma, y se evalúa como margen de resección. Si el tumor llega cercano al margen de resección se puede hacer estudio citológico de la misma mediante impronta antes de retirarla, o lavado (una vez retirada), con estudio del líquido de lavado posteriormente. Se pinta el borde del área de resección de la sutura y luego se consigna en el informe si dicho margen está comprometido y el resultado del estudio citológico del área de la sutura mecánica.
- Es aconsejable que el informe incluya la presencia de algunos factores de pronóstico (descriptos anteriormente).
- Si la lesión ha sido tratada previamente consignar el grado de respuesta (necrosis y en lo posible porcentaje de células viables).

### Clasificación de tumor residual (R) (3)

**Rx:** no puede establecerse la presencia de tumor residual

**R0:** resección completa

Confirmación microscópica de que los márgenes de resección están libres de tumor.

Evaluación histológica de seis estaciones o ganglios linfáticos, que deben incluir tres estaciones o ganglios linfáticos del mediastino, uno debe ser subcarinal (7) y tres del hilio u otras regiones N1.

(Si todos los ganglios linfáticos resecados son negativos pero no se cumple con el número requerido se clasifica pN0)

**R1 (cy+):** Se cumplen criterios de R0, pero el lavado pleural es positivo para células neoplásicas.

**R1 (is):** Se cumplen criterios de R0 pero se encuentra un carcinoma in situ en el margen de resección bronquial

**R1:** resección incompleta microscópica

Evidencia microscópica de tumor residual:

- En márgenes de resección
- Extensión extracapsular en los márgenes de los ganglios linfáticos
- Derrame pleural o pericárdico positivos [R1 (cy+)]

**R2:** resección incompleta macroscópica

Evidencia macroscópica de tumor residual

En márgenes de resección

- Extensión extracapsular en los márgenes de los ganglios linfáticos resecados
- Ganglios linfáticos positivos no resecados
- Nódulos pleurales o pericárdicos

**R0 (un):** resección incierta

No hay evidencia macro ni microscópica de tumor residual pero se evaluaron menos estaciones ganglionares que las recomendadas para establecer pN, o la estación ganglionar resecada o muestreada más alta es positiva.

### Referencias

1. Brierly JB, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editores. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8<sup>th</sup> edition. Publicado por John Wiley & Sons, 2017.
2. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR (Editores). AJCC Cancer Staging Manual. Publicado por Springer, 2017
3. Rami-Porta R, Detterbeck W, Travis WD, Asamura H. New site-specific Recommendations Proposed by the IASLC. Staging Manual in Thoracic Oncology, 2<sup>nd</sup> edition. Publicado por Editorial Rx Press, 2016.
4. Travis WD, Asamura H, Bankier A et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposal for coding T categories for Subsolid Nodules and assessment of Tumor size in Part- Solid in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 11: 1204-1223, 2016.
5. Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R et al. Visceral pleural invasión: pathologic criteria and use of elastic stains. Proposals for the 7th Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 10: 1384-1390, 2008.
6. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revisions of the T descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. J Thorac Oncol 10: 990-1003, 2015.

7. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: summary of the proposals for revision of the classification of lung cancers with multiple pulmonary sites of involvement in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 11 639-650, 2016.
8. Detterbeck FC, Nicholson AG, Franklin WA et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: background data and proposed criteria to distinguish separate primary lung cancer from metastatic foci in patients with two lung tumors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 11 651-665, 2016.
9. Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for application of TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic-type of involvement in the forthcoming 8th edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 11 666-680, 2016.

## DIAGNÓSTICO

- **Pesquisa y detección temprana**
- **Síntomas**
- **Diagnóstico por imágenes**
- **Broncoscopía**
- **Nódulo solitario de pulmón**
- **Estadificación mediastinal**
- **Detección de metástasis a distancia**
- **Estrategias para la estadificación**
- **Evaluación pre-quirúrgica**

## **PESQUISA (screening) Y DETECCIÓN TEMPRANA**

### **Screening del cancer de pulmón**

La presentación signo - sintomatológica del cáncer de pulmón se suele dar en estadios avanzados, en los que la mortalidad es elevada (1). El objetivo del "screening" es reducir la morbi/mortalidad del cáncer pulmonar al detectarlo (y tratarlo) de manera temprana.

Para su detección se requiere identificar la población de riesgo y utilizar un método que genere el menor daño posible a un costo accesible para aplicar como política de salud nacional.

#### Métodos de screenig disponibles

##### **-Radiografía (RX) de tórax**

La RX de tórax constituye un método relativamente barato, accesible y que expone al paciente a baja dosis de radiación (una RX de Tórax simple es aproximadamente 0,1 mSv). Este método, permite evaluar la caja torácica en busca de lesiones pulmonares, mediastinales o pleurales.

En lo que respecta al cáncer pulmonar, se realizaron estudios que trataron de determinar si utilizándolo como método de screening podía influir en la mortalidad del CP, pero no encontraron reducción estadísticamente significativa (2).

Esto se atribuye a la baja sensibilidad del método para detectar lesiones pequeñas, estadios en el que el cáncer tiene mayor chance de ser curable.

##### **-Tomografía computada (TC)**

La TC, si bien es un método más costoso y menos accesible que la RX, ha demostrado detectar mayor cantidad de nódulos y cáncer (incluyendo los estadios tempranos) (3).

Esta mayor sensibilidad del método ha demostrado reducir la mortalidad del cáncer pulmonar en pacientes de alto riesgo (4, 7).

Además de los costos y disponibilidad la TC presenta como contrapartida, que incrementa la radiación a la que se expone el paciente vs. la RX. En respuesta a este punto, y el avance en el campo de la radio-protección en TC, surgen los protocolos "low dose".

##### **-Tomografía computada (TCLD) "low dose" vs TC Standard**

Con el término TCLD, nos referimos a protocolos de adquisición, que reducen significativamente la dosis de radiación respecto a TC con protocolos Standard, manteniendo una calidad suficiente para detectar lesiones pulmonares.

La dosis de una TCLD es aproximadamente 1/4 a 1/6 de la TC Standard (TCLD 1,5 a 2 mSv vs. 7mSv TCS).

Existen estudios que demuestran que la TCLD de screening provee un valor diagnóstico similar al de la TC Standard (8).

#### **Controversias de la TCLD**

-Radiación: Aunque disminuye la radiación respecto a la TC standard, continúa siendo superior a la de una RX convencional.

- Falsos positivos: Si bien aumenta el rédito diagnóstico y reduce la mortalidad en grupos de riesgo, se debe tener en cuenta que también presenta mayor número de falsos positivos respecto a la RX (5).

- "Incidentalomas": así como también mayor número de hallazgos incidentales.

Estas situaciones expondrán al paciente a nuevos procedimientos diagnósticos (nuevas tomografías mayor radiación, procedimientos invasivos no exento de complicaciones, mayor ansiedad por parte del paciente y un mayor gasto económico para el sistema de salud) (5).

Como posibles soluciones se planteó el estandarizado de los informes, utilizando criterios propuestos, como el realizado por la American Collage of Radiology (ACR), que por medio de los "Lung-Rads" demostraron reducción de los falsos positivos en el screening con TCLD (14).

Las diferentes sociedades internacionales continuan recomendando la necesidad de definir la costo-efectividad, el grupo realmente de alto riesgo, el valor de las acciones de screening individuales fuera de un programa nacional y detalles técnicos sobre los protocolos más adecuados de screening y del manejo de los hallazgos positivos.



**Especificaciones del equipamiento e interpretación de la TCLD**

Para conseguir un estudio clínicamente aceptable, el tomógrafo debe ser de 16 o más filas de detectores, con velocidad de rotación del gantry menor a los 0,5seg y con la posibilidad de adquirir cortes de espesor de menos de 2,5mm.

Para su correcta interpretación, el estudio debe ser evaluado por un médico especialista en imágenes. Es ideal que el especialista cuente con plataformas capaces de generar reconstrucciones multiplanares (MPR) y proyecciones de máxima intensidad (MIP).

La interpretación de los estudios por parte de médicos especialistas en diagnóstico por imágenes, utilizando informes estandarizados, puede reducir el sobrediagnóstico.

**Población de riesgo**

- Se considera población de riesgo a los adultos de 55 a 80 años de edad, con una historia de fumador, 30 packs/ year, que actualmente fuman o han dejado de fumar en los últimos 15 años
- Se debe recordar que el screening no reemplaza al cese del tabaquismo como medida de prevención, incluso se beneficia cuando estas medidas se asocian (9,13).
- Se aconseja informar claramente a cada paciente acerca de los riesgos relacionados a la radiación y a la posibilidad de hallazgos de lesiones indeterminadas.

**En base a la evidencia el comité de expertos sugiere respecto al screening de Cáncer de pulmón**

- El screening no reemplaza a la prevención primaria, se debe incentivar al paciente a abandonar el hábito tabáquico.
- La Rx de tórax no constituye una herramienta validada como método de screening de cáncer de pulmón.
- No existe actualmente evidencia suficiente que aclare las controversias para plantear planes nacionales estandarizados de screening de CA de pulmón con TCLD.
- Estimular a estudiar en nuestro país el impacto del screening con TCLD. Evaluando los resultados en conjunto con grupos de trabajo multidisciplinario y el impacto económico para en un futuro poder plantear programas nacionales de screening.
- La TCLD requiere ser realizada con equipamiento adecuado e interpretada por especialistas en diagnóstico por imágenes, y decidir las conductas en conjunto con grupos multidisciplinarios.
- Indicación individual: Brindar conocimiento al paciente de los beneficios y riesgos potenciales del screening con TCLD (riesgos relacionados a la radiación y al hallazgo de lesiones indeterminadas) y decidir en conjunto con su médico la realización o no del estudio.

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	CATEGORÍA	HALLAZGOS	CONDUCTA	PROBABILIDAD DE MALIGNIDAD	PREVALENCIA DE POBLACIÓN ESTIMADA
Incompleta	-	0	TC previa	Se necesitan imágenes adicionales de TC y/o comparación con TC previa	n/a	1%
			Parte de pulmones puede no estar evaluada			
negativo	Sin nódulos o nódulos claramente benignos	1	Sin nódulos <b>Nódulo/s con calcificaciones específicas:</b> completa, central, popcorn, anillos concéntricos, grasa		<1%	90%
apariciencia benigna	Nódulos sin apariencia de transformarse en un cancer clínicamente activo por su tamaño o falta de crecimiento	2	<b>Nódulo/s sólido/s</b> < 6 mm nuevos < 4mm	Continuar screening anual con LDCT en 12 meses	1-2%	5%
			<b>Parte sólida del nódulo/s</b> <6 mm del diámetro mayor del total del nódulo sobre línea basal del screening			
			<b>Nódulo no sólido</b> (vidrio esmerilado) < 20 mm o ≥ 20 mm sin cambios o lento crecimiento			
			<b>Nódulos de categoría 3 o 4 sin cambios</b> en más de 3 meses			
Probable-mente benigno	Probable-mente benignos pero con seguimiento a corto plazo: incluye nódulos con apariencia de transformarse en cáncer clínicamente activo	3	<b>Nódulo/s sólido/s</b> ≥ 6 mm < 8 mm nuevos 4mm a < 6 mm	LDCT a los 6 meses	5-15%	2%
			<b>Parte sólida del nódulo/s</b> ≥ 6 mm del diámetro total del nódulo y ≤ 6 mm de parte sólida Nuevo < 6 mm diámetro total			
			<b>Nódulo no sólido</b> (vidrio esmerilado) ≥ 20 mm o nuevo			
Sospechoso	Hallazgos en los que se recomienda otro estudio o toma de biopsia	4A	<b>Nódulo/s sólido/s</b> ≥ 8 mm y < 15 mm nuevos 4mm a < 6 mm crecimiento < 8mm nuevos de 6 a 8 mm	LDCT a los 3 meses PET/CT puede ser usado si hay componente sólido ≥ 8mm	>15%	2%
			<b>Parte sólida del nódulo/s</b> ≥ 6 mm del diámetro total del nódulo y parte sólida > 6 y ≤ 8 mm Nuevo o crecimiento < 4 mm de componente sólido			
			<b>Nódulo endobronquial</b>			
		4B	<b>Nódulo/s sólido/s</b> ≥ 15 mm Nuevo o crecimiento ≥ 8 mm <b>Parte sólida del nódulo/s</b> parte sólida ≥ 15 mm Nuevo o crecimiento ≥ 4 mm de componente sólido	CT con y sin contraste, PET/CT y/o biopsia dependiendo de la probabilidad de malignidad y comorbilidades, PET/CT puede ser usado si hay componente sólido ≥ 8mm		
4x	<b>Nódulos de categoría 3 o 4</b> con hallazgos que aumentan la sospecha de malignidad					
otro	Hallazgos clínicamente significativos o potencialmente clínicamente significativos (No cáncer de pulmón)	S		Apropiado para hallazgo específico		10%
CP previo	Pacientes con cáncer de pulmón previo que retornan al screening	C		-	-	-

## Referencias

1. Ten Haaf K, van Rosmalen J, de Koning HJ. Lung cancer detectability by test, histology, stage and gender: estimates from the NLST and the PLCO trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24: 154–61.
2. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1865–73.
3. Doria-Rose VP, Szabo E. Screening and prevention of lung cancer. In: Kern- stine KH, Reckamp KL, eds. *Lung cancer: a multidisciplinary approach to diagno- sis and management*. New York: Demos Medical Publishing, 2010:53-72.
4. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351(9111):1242–1245.
5. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5):395–409.
6. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelev- itz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355(17):1763–1771.
7. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and ndings from baseline screening. *Lancet* 1999;354(9173):99–105.
8. *AJR* 2011; 197:1165–1169
9. Ashraf H, Tonnesen P, Holst Pedersen J, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax*. 2009;64(5):388-392.
10. Taylor KL, Cox LS, Zincke N, Mehta L, McGuire C, Gelmann E. Lung cancer screening as a teachable moment for smoking cessation. *Lung Cancer*. 2007;56(1):125-134.
11. Townsend CO, Clark MM, Jett JR, et al. Relation between smoking cessation and receiving results from three annual spiral chest computed tomography scans for lung carcinoma screening. *Cancer*, 2005;103(10):2154-2162.
12. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Scholten ET, van Klaveren RJ, de Koning HJ. Long-term effects of lung cancer computed tomography screening on health-related quality of life: the NELSON trial. *Eur Respir J*. 2011;38(1):154-161.
13. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer*. 2010;102(1):27-34.
14. Paul F. Pinsky, David S. Gierada, William Black, Reginald Munden, Hrudaya Nath, Denise Aberle, Ella Kazerooni. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: A Retrospective Assessment *Ann Intern Med*. 2015 April 7; 162(7): 485-491.

## SÍNTOMAS

Al momento del diagnóstico de CP, la mayoría de los pacientes presentan síntomas. Estos pueden ser debidos a: el tumor primario, compromiso de la cavidad torácica, por metástasis, y/o a síndromes paraneoplásicos (1, 3, 4).

Desde la aparición de los síntomas a la primera consulta existe una demora que varía entre los 45 días a los 2 años.

Los síntomas más frecuentes son: tos, disnea, dolor torácico; y como síntoma general la pérdida de peso.

## Estudios de laboratorio

El laboratorio inicial debe incluir: hemograma, glucemia, got/gpt, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, electrolitos, uremia, creatininemia y calcemia (3).

Un resultado alterado de estos valores puede orientar a un compromiso secundario de otro órgano, o un síndrome paraneoplásico.

## Referencias

1. Andersen HA, Prakash UBS. Diagnosis of symptomatic lung cancer. *Semin Respir Med* 1982; 3:165–175.
2. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:320–332.
3. Stephen G. Spiro, Michael K. Gould and Gene L. Colice. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007;132:149-160.
4. Chute G, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107-2111.

- Mazzone PJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:313–320.

### **Síndromes Paraneoplásicos**

Del 5 al 10% de los pacientes con CP presentan síndromes paraneoplásicos (1).

La producción de sustancias con actividad biológica originadas en el tumor (hormonas o citoquinas) o en respuesta a su presencia (anticuerpos), explican cómo se producen algunos de estos síndromes. Los síndromes neurológicos (síndrome miasténico de Eaton-Lambert, la encefalopatía límbica, la polineuropatía y la degeneración cerebelar), se asocian casi exclusivamente con los carcinomas neuroendócrinos o carcinomas de células pequeñas, (1-2% de los pacientes) (1, 2, 3).

La hipercalcemia maligna se encuentra en 2- 6% en el momento del diagnóstico y hasta en un 12% durante el seguimiento, debido a niveles elevados de actividad similar paratohormona (rPTH) (1, 4).

La secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) se evidencia en el 5% de los pacientes con CP, y se resuelve en el 80% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas que responden al tratamiento (1,4).

El síndrome de Cushing secundario a la producción de ACTH se asocia a enfermedad avanzada y tiene una respuesta pobre a la quimioterapia (1, 4).

### **Referencias**

- Stephen G. Spiro et al, Initial Evaluation of the Patient with Lung Cancer: Symptoms, Signs, Laboratory Tests, and Paraneoplastic Syndromes: ACCP Guidelines (2nd Edition) Evidenced-Based Clinical Practice. *Chest* 2007; 132:149-160.
- Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004; 24:149–153.
- Titulaer M. et al, Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2010, Sep 29.
- Mazzone PJ et al. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2003 Jul; 9(4):313-20.

## **DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES**

### **RX**

La radiografía de tórax es un estudio ampliamente realizado; es el primer estudio solicitado ante la sospecha de Cáncer de pulmón. Su dosis de exposición es de 0,1 mSv.

Ya está demostrado que en el screening de CP no disminuye mortalidad, pero en el total de las Radiografías que se realizan, se recomienda aprovechar al máximo su interpretación para la detección de cáncer incidental (1,2,3,4).

Es importante resaltar que es más completo un examen de Frente y perfil, la radiografía lateral es importante para evaluar las áreas pulmonares ocultas por el corazón y diafragmas, es muy importante en la evaluación del mediastino e hilios pulmonares.

La técnica radiológica recomendada es con alto Kilovoltaje (120-140 Kvp).

Uno de los indicadores de calidad de los servicios de Diagnóstico es el porcentaje de exámenes informados (5), por lo tanto, se recomienda que el mayor porcentaje posible, sean informadas por un especialista en Diagnóstico por Imágenes, quienes además de estar capacitados en la detección de patologías, puede supervisar errores de técnica y promover sus correcciones (6).

Corresponde recordar las proyecciones adicionales (ej: descentrada de vértice, radioscopias, etc), utilizadas para confirmar la presencia de nódulos o de superposición de estructuras. La observación de la evolución de lesiones con estudios radiológicos previos es siempre importante.

La radiología digital, está desarrollando múltiples programas (CAD, Sustracción ósea) (7,8,9,10,11) que mejoran la detección de nódulos pulmonares.

Los hallazgos de la Rx de Tórax pueden aclararse con Tomografías de baja dosis.

### **TC**

La tomografía Computada, es el método que se utiliza para aclarar dudas diagnósticas de la radiología y siempre se realiza ante la sospecha clínica de CP.

Puede ser con o sin contraste ev. El contraste permite una mejor evaluación del mediastino, ayuda a caracterizar nódulos y lesiones pleurales. La dosis de radiación de la Tomografía convencional es de 5 – 7 mSv.

La Tomografía de baja dosis (TCLD) utilizada en el screening siempre se realiza sin contraste. El American College of Radiology, ha creado una sistemática de informe denominada Lung-Rads, que permite un informe estructurado y facilita la comparación entre estudios, también se establecieron recomendaciones según los hallazgos. La dosis de radiación es de 1,5mSv (12).

Se recomienda que los cortes abarquen los huecos supraclaviculares y las glándulas suprarrenales. Siempre se deben evaluar las estructuras óseas con ventana ósea.

Junto con el PET son los métodos utilizados para la estadificación del cáncer de pulmón (13,14,15,16,17,18, 19,20,21).

La TC es el método para evaluar la extensión del tumor primario y determinar el T clínico. Con una sensibilidad y especificidad del 70-90%, en la evaluación del tamaño tumoral, atelectasias adyacentes, extensión a pared torácica y mediastinal y detección de nódulos adicionales (22).

### **PET-TC**

Se demostró que el PET/CT mejora la estadificación y colabora a seleccionar mejor a los pacientes que irán a cirugía (23).

En la detección temprana es útil el PET/CT para los pacientes con nódulos pulmonares solitarios. Su uso puede evitar cirugías inútiles en pacientes de bajo riesgo o beneficiar con cirugías curativas en aquellos de alto riesgo.

Se considera normal el valor estándar de captación (SUV)  $\leq 2,5$  (24, 25, 26).

En lesiones >1cm presenta 98% de sensibilidad y 70-90% de especificidad con un alto valor predictivo negativo: 98% (27- 28).

Limitaciones: No es útil en lesiones < a 8-10mm, y en ciertos tipos histológicos (falsos negativos en adenocarcinoma lepidico, adenocarcinoma in situ y carcinoide típico, y falsos positivos en procesos inflamatorios o infecciosos) (27- 28).

### **Resonancia Magnética**

Tiene utilidad en tumores del sulcus superior para evaluación de la extensión y el compromiso óseo y de partes blandas (29-30).

Existen múltiples secuencias específicas para pulmón, entre ellas las secuencias de difusión de cuerpo entero, se utilizan para estadificación, y las secuencias de STIR son muy útiles en detectar metástasis mediastinales y en la detección de cáncer de pulmón (31).

La resonancia magnética es el estudio de elección en la detección de metástasis cerebrales del cáncer de pulmón (32).

### **Referencias**

1. National Lung Cancer Screening Trial. <http://www.nci.nih.gov/nlst> 2008. Accessed July 2, 2009.
2. Gavelli G, Giampalma E. Sensitivity and specificity of chest X-ray screening for lung cancer: review article. *Cancer* 2000; 89 (11 suppl): 2453 – 2456.
3. Monnier-Cholley L, Carrat F, Cholley BP, Tubiana JM, Arrivé L. Detection of lung cancer on radiographs: receiver operating characteristic analyses of radiologists, pulmonologists, and anaesthesiologists performance. *Radiology* 2004; 233 (3): 799 – 805.
4. Bartjan de Hoop, Cornelia Schaefer-Prokop, Hester A. Gietema, Pim A. de Jong, Bram van Ginneken, Rob J. van Klaveren Mathias Prokop. Screening for Lung Cancer with Digital Chest Radiography: Sensitivity and Number of Secondary Work-up CT Examinations. *Radiology* 2010; 255,629-63.
5. Guía de gestión de los servicios de radiología SERAM Julio 2014
6. Bartjan de Hoop, Diederik W. De Boo, Hester A. Gietema, Frans van Hoorn, Banafsche Mearadji, Laura Schijf, Bram van Ginneken, Mathias Prokop, Cornelia Schaefer-Prokop, Computer-aided Detection of Lung Cancer on Chest Radiographs: Effect on Observer Performance *CHRadiology*, Nov 2010, Vol. 257: 532–540.
7. Feng Li, Roger Engelmann, Charles E. Metz, Kunio Doi, Heber MacMahon. Lung Cancers Missed on Chest Radiographs: Results Obtained with a Commercial Computer-aided Detection Program *Radiology*, Jan 2008, Vol. 246: 273–280.

8. Matthew Thomas Freedman, Shih-Chung Benedict Lo, John C. Seibel, Christina M. Bromley, Lung Nodules: Improved Detection with Software That Suppresses the Rib and Clavicle on Chest Radiographs *Radiology*, Jul 2011, Vol. 260: 265–273.
9. Steven Schalekamp, Bram van Ginneken, Emmeline Koedam, Miranda M. Snoeren, Audrey M. Tiehuis, Rianne Wittenberg, Nico Karssemeijer, Cornelia M. Schaefer-Prokop. Computer-aided Detection Improves Detection of Pulmonary Nodules in Chest Radiographs beyond the Support by Bone-suppressed Images *Radiology*, Jul 2014, Vol. 272: 252–261.
10. Feng Li, Roger Engelmann, Lorenzo L. Pesce, Kunio Doi, Charles E. Metz, Heber MacMahon Small Lung Cancers: Improved Detection by Use of Bone Suppression Imaging—Comparison with Dual-Energy Subtraction Chest Radiography *Radiology*, Dec 2011, Vol. 261: 937–949.
11. McAdams HP, Samei E, Dobbins J, Tourassi GD, Ravin CE. Recent advances in chest radiography. *Radiology* 2006;241(3):663–683.
12. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, et al. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e78S-92S. [PMC free article] [PubMed]
13. Jokke Wynants, Sigrid Stroobants, Christophe Doods, Johan Vansteenkiste, , Staging of Lung Cancer *Radiologic Clinics of North America* Volume 45, Issue 4, July 2007, Pages 609–625
14. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:33-8. [PubMed]
15. Wender R, Fontham ET, Barrera E, Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin* 2013;63:107-17. [PMC free article] [PubMed]
16. Eberth JM, Qiu R, Linder SK, et al. Computed tomography screening for lung cancer: a survey of society of thoracic radiology members. *J Thorac Imaging* 2014;29:289-92. [PubMed]
17. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* 2012;307:2418-29. [PMC free article] [PubMed]
18. Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. *N Engl J Med* 2013;369:245-54. [PMC free article] [PubMed]
19. Baldwin DR, Duffy SW, Wald NJ, et al. UK Lung Screen (UKLS) nodule management protocol: modelling of a single screen randomised controlled trial of low-dose CT screening for lung cancer. *Thorax* 2011;66:308-13. [PMC free article] [PubMed]
20. 13. Field JK, Oudkerk M, Pedersen JH, et al. Prospects for population screening and diagnosis of lung cancer. *Lancet* 2013;382:732-41. [PubMed]
21. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS). ACR. Available online: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LungRADS>
22. British Thoracic Society BTS recommendations to respiratory Physicians for organizing the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the BTS standards of care comitee. *Thorax* 1998;1:S1-S8
23. Barbara Fischer, Ulrik Lassen, Jann Mortensen, Dr.Med.Sci., Søren Larsen, Annika Loft, Anne Bertelsen, Jesper Ravn, Paul Clementsen, Asbjørn Høgholm, Klaus Larsen, Torben Rasmussen, Susanne Keiding, Asger Dirksen, Oke Gerke, Birgit Skov, Ida Steffensen, Hanne Hansen, Peter Vilmann, Grete Jacobsen, Vibeke Backer, Niels Maltbæk, Jesper Pedersen, Henrik Madsen, Henrik Nielsen, and Liselotte Højgaard. Preoperative Staging of Lung Cancer with Combined PET–CT *N Engl J Med* 2009; 361:32-39 July 2, 2009 DOI: 10.1056/NEJMoa0900043
24. Edith M. Marom, Sarah Sarvis, James E. Herndon and Edward F. Patz Jr. T1 Lung Cancers: Sensivity of Diagnosis with Fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223, 453-459.
25. Aquino SL, Kuester LB, Muse VV, Halpern EF, Fischman AJ. Accuracy of transmission CT and FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(6):692–696.
26. Wahl RL, Jacene H, Lodge MA. From RECIST to PERCIST *J Nucl Med* 2009 May; 50(Suppl1):1225-150s.
27. Stacy J. UyBico, Carol C. Wu, Robert D. Suh, Nanette H. Le, Kathleen Brown, Mayil S. Krishnam. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *RadioGraphics* 2010; 30 1163 – 1181.

28. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr. False-negative findings for primary lung tumors on FDGpositron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR* 2004; 182(5): 1129–1132.
29. Chin A Yi, Kyung Min Shin, Kyung Soo Lee, Byung-Tae Kim, Hojoong Kim, O Jung Kwon, Joon Young Choi, and Myung Jin Chung. Non–Small Cell Lung Cancer Staging: Efficacy Comparison of IntegratedPET/CT versus 3.0-T Whole-Body MR Imaging. *Radiology* 2008; 248:632-642.
30. Dae Wook Yeh, Kyung Soo Lee<sup>1</sup>, Joungho Han, Chin A Yi, Ho Yun Lee, Myung Jin Chung andTae Sung Kim. Mediastinal Nodes in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer: MRI Findings with PET/CT and Pathologic Correlation. *AJR* 2009; 193:813-821.
31. J. Biederer, 1 M. Beer,<sup>2</sup> W. Hirsch,<sup>3</sup> J. Wild,<sup>4</sup> M. Fabel,<sup>1</sup> M. Puderbach,<sup>5,6</sup> and E. J. R. Van Beek. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging*. 2012 Aug; 3(4): 355–371.
32. Kohei Yokoi, Noriki Kamiya, Haruhisa Matsuguma, Suguru Machida, Takashi Hirose, Kiyoshi Mori, Keigo Tominaga. Detection of Brain Metastasis in Potentially Operable Non-small Cell Lung Cancer\*: A Comparison of CT and MRI. *Chest*. 1999;115(3):714-719. doi:10.1378/chest.115.3.714.

## BRONCOSCOPÍA

Este método es de utilidad en diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. En lesiones centrales, mediante lavado bronquial, cepillado bronquial, biopsia directa y/o punción transbronquial con aguja fina, tiene una sensibilidad global de 88% y especificidad de 100%. En las lesiones periféricas la sensibilidad global es de 78%, 34% si presentan un tamaño <2 cm, y 63% si son >2 cm.

La ecografía endobronquial (EBUS) con transductor radial, aumenta la sensibilidad en lesiones distales (73%) así como también la navegación electromagnética (71%). La autofluorescencia y las imágenes en banda angosta (NBI) son útiles en lesiones centrales incipientes (1).

### Referencias

1. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Patricia Rivera et al. *CHEST* 2013; 143(5) (Suppl):e142S–e165S.

## NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El Nódulo Pulmonar Solitario (NPS) se define como una radiopacidad única menor a 3 cm de diámetro rodeada de tejido pulmonar sano (1). Son muchos los diagnósticos diferenciales de los NPS y debido a sus variadas características anatomopatológicas, es fundamental realizar un pretest previo a la toma de conducta. La prevalencia de malignidad del NPS depende variables clínicas e imagenológicas, alcanzando un rango del 2 al 86% para aquellos nódulos de hallazgo incidental.

Hay algunas situaciones en las que el hallazgo de un NPS no merece un seguimiento. Estas son la estabilidad en el tiempo por 2 años o más. En otros casos, dependiendo de diferentes características, se debe realizar un seguimiento imagenológico.

Dentro de las características morfológicas, tenemos al tamaño, el crecimiento, los márgenes, la localización, patrón de calcificación, contenido de grasa, grado de atenuación, entre otros. Los NPS grandes tienen mayor probabilidad de malignidad (2). Aproximadamente el 80% de los nódulos benignos son menores a 2 cm. A pesar de esto, el 15% de los nódulos de etiología maligna son menores a 1 cm (3). Un aumento del 26% en su diámetro, corresponde a una duplicación en su volumen (4). El tiempo de duplicación de un NPS maligno es variable, teniendo un rango entre 20 y 300 días. En caso de un nódulo que contiene vidrio esmerilado, se debe considerar un mayor tiempo de seguimiento debido a la posibilidad de estar frente a un adenocarcinoma in situ de lento crecimiento (5). Los márgenes se clasifican en lisos, lobulados o irregulares. Un tercio de los NPS con márgenes lisos son malignos, por lo que esta característica no es indicativa de benignidad. Alrededor de un 40% de los NPS con márgenes lobulados son etiología maligna. Los bordes irregulares tienen un alto valor predictivo, alrededor del 90%, de malignidad (2).

-En relación a la localización de los NPS de origen neoplásico, diferentes estudios demostraron que aproximadamente el 70% de los tumores malignos de pulmón se encuentran ubicados en los lóbulos superiores (6). La calcificación es la principal característica del NPS para poder diferenciarlo entre benigno y maligno (3). La calcificación de distribución central, laminado, difuso o en *popcorn* corresponde a características benignas. Los patrones de calcificación excéntrica y punteado

aumentan la posibilidad de estar frente a un NPS de etiología maligna (7). La presencia de grasa intranodular aumenta la posibilidad de benignidad. Los ejemplos característicos son lipomas o hamartomas. En relación a la atenuación del NPS según los hallazgos tomográficos, se pueden clasificar en solios, subsólidos y no solidos (8). En un estudio sobre 233 pacientes con diagnóstico definitivo de cáncer de pulmón, el 81% eran nódulos sólidos, 7% eran subsólidos y el 12% eran no sólidos, mientras que la frecuencia de malignidad fue de 32%, 63% y 13% respectivamente (9).

-En relación a la toma de biopsia en NPS indeterminados, la indicación de obtención de tejido para su diagnóstico se basa en dos características principales: densidad del nódulo (sólido vs subsólido) y tamaño (mayor a 8 mm y menor a 8 mm) (10). En el caso de nódulos sólidos, la obtención de tejido para biopsia se considera en relación a la probabilidad pretest de malignidad. Aquellos con una alta probabilidad pretest, usualmente son sometidos a biopsia (10). En NPS sólidos mayores a 8 mm, la probabilidad pretest de malignidad varía de forma significativa. Por tal motivo se deben utilizar modelos cuantitativos en base a características imagenológicas y clínicas. Aquellos NPS menores a 8 mm tienen una muy baja probabilidad de malignidad (1% aquellos menores a 4 mm y 2 a 6% aquellos de entre 4 y 8 mm) Frente a un NPS subsólido, la conducta es diferente, ya que a pesar de tener una prevalencia de malignidad del 63%, su baja tasa de replicación celular permite un control y seguimiento sin necesidad de toma de biopsia inicial (11).

#### Referencias

1. Kanne JP, Jensen LE, Mohammed TL, et al. ACR appropriateness criteria radiographically detected solitary pulmonary nodule. *J Thorac Imaging* 2013;28(1)
2. Winer-Muram HT. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. 2006;239:34-49.
3. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, et al. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malign lesions. *Radiographics*. 2000;20:43-58.
4. Erasmus JJ, Connolly JE. Solitary pulmonary nodules: Part II. Evaluation of the indeterminate nodule. *Radiographics*. 2000;20:59-66.
5. Gould MK, Fletcher J, Lianetti MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest*. 2007;132:108S-130S.
6. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology*. 2000;214:73-80.
7. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med*. 2003; 348:2535-42.
8. Silva CIS, Marchiori E, Souza Junior AS, et al. Consenso brasileiro ilustrado sobre la terminología dos descritores e padrões fundamentais da TC de torax. *J Bras Pneumol*. 2010;36:99-123.
9. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178:1053-7.
10. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and Management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American Collage of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5, Suppl):e93S-e120S.
11. van't Westeinde SC, de Koning HJ, Xu DM, Hoogsteden HC, van Klaveren RJ. How to deal with incidentally detected pulmonary nodules less than 10 mm in size on CT in a healthy person. *Lung Cancer* 2008;60:151-159.

#### Seguimiento del nódulo pulmonar solitario

La sociedad multidisciplinaria de Fleischner está dedicada al diagnóstico y tratamiento de enfermedades pulmonares. Fundada en 1969, la Sociedad fue nombrada en memoria de Félix Fleischner, un educador inspirador, clínico e investigador que hizo muchas contribuciones al campo de la radiología de tórax.

Un nódulo pulmonar es una opacidad radiológica esférica, circunscrita, de diámetro máximo 30mm y no asociada a atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural. La TC detecta nódulos milimétricos y nódulos subsólidos que se manejan de forma diferente según veremos a continuación. Los NSS incluyen a los nódulos en vidrio esmerilado como los nódulos parcialmente sólidos que combinan un componente en vidrio esmerilado.

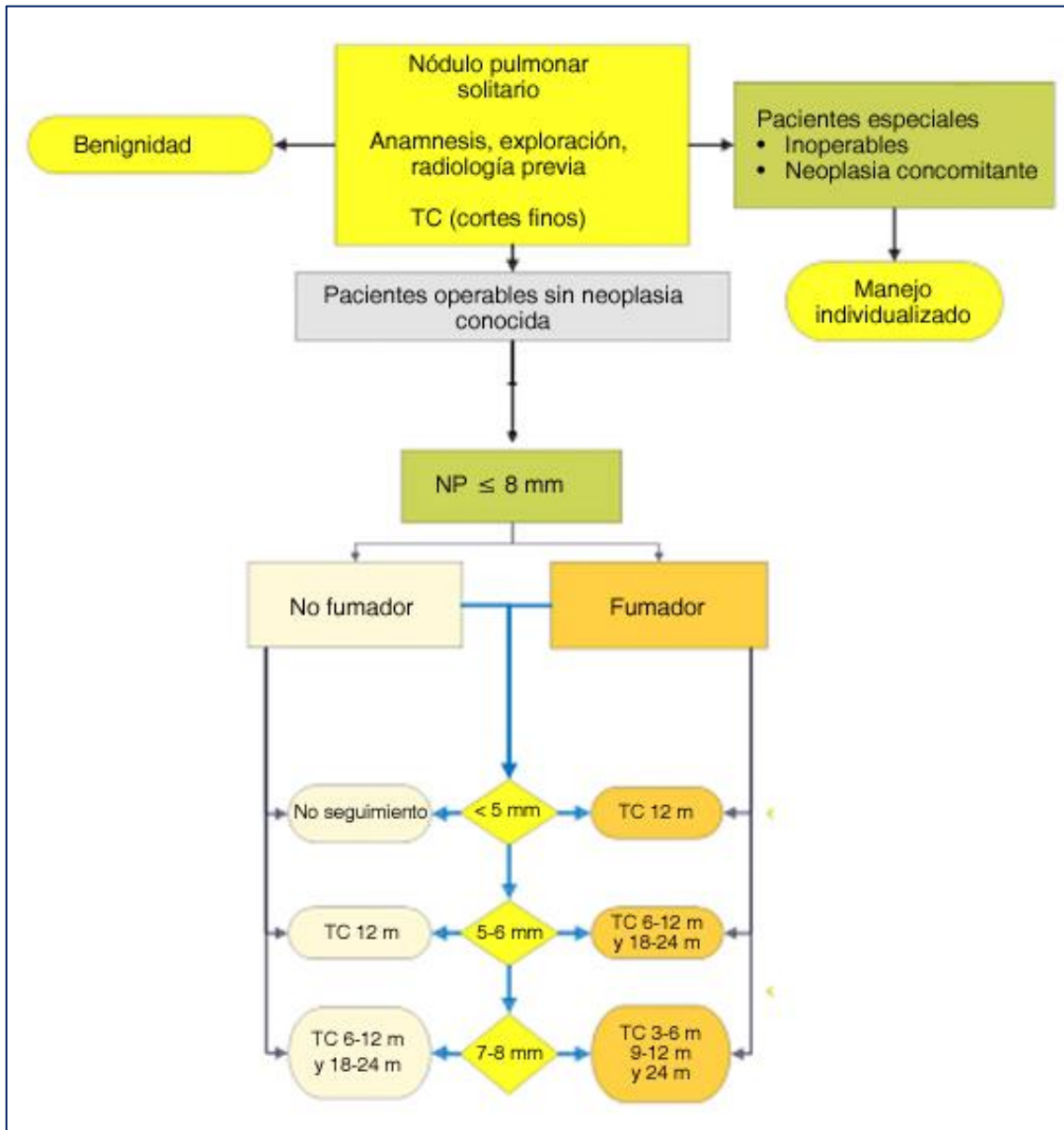
La frecuencia de nódulos se estima en 1 o 2 por cada 1.000 radiografías (1). La prevalencia de nódulos en la TC practicada en adultos fumadores es muy alta, del 20 al 50%, generalmente menores de 10 mm (1-3).

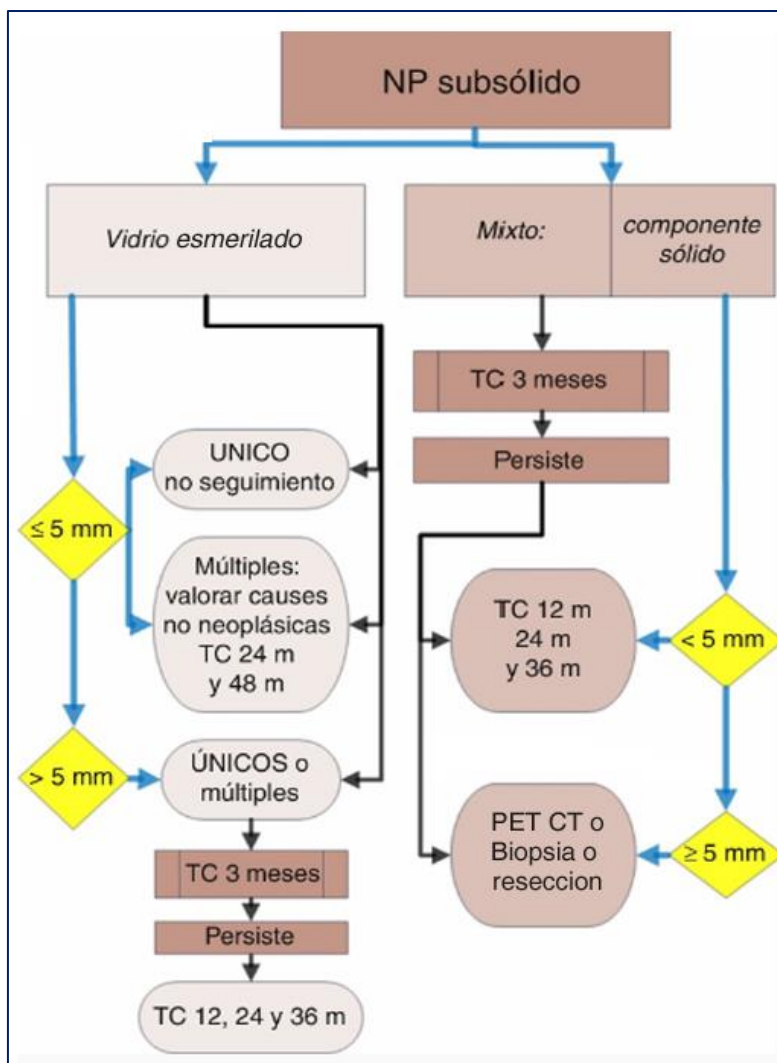
Esta sociedad estableció en el año 2005 sus primeras guías para el manejo de nódulos sólidos pulmonares que resultan indeterminados durante su evaluación tomográfica, ya que un punto que no se tenía en cuenta hasta esa fecha era el principal FR para desarrollar Cáncer Pulmonar, el Tabaquismo. Es por eso que la sociedad de Fleischner emitió las siguientes recomendaciones para el



seguimiento de los nódulos pulmonares sólidos dividiendo a los pacientes en Bajo y Alto Riesgo en base a su status de tabaquismo (1-3).

**Nódulos Sólidos Menores a 8 mm**





### **Nódulos Sólidos Mayores a 8 mm (1-3)**

En todos los casos (fumador o no) considerar control estricto a los 3 meses, PET-CT o Biopsia en base a las características del nódulo y paciente.

#### Características a evaluar del nódulo:

- Patrón de calcificaciones: Central, difuso, laminado o en pop corn (benignos) y puntillado o periférico (mayor posibilidad de malignidad).
- Crecimiento: Estabilidad de tamaño en 2 años, es altamente sugestivo de benignidad.
- Bordes: Lisos (sugiere benignidad), Lobulados (sugiere posibilidad intermedia de malignidad) y espiculados (sugiere malignidad).
- Broncograma aéreo o cavitaciones: Sugiere mayor riesgo de malignidad
- Contraste endovenoso: En general el realce endovenoso del nódulo sugiere malignidad.

#### Menciones aparte (1-3):

- Ganglio intrapulmonar: Es una entidad benigna separada del resto cuya forma es oval, ahusada o triangular, de bordes definidos, que asienta sobre las cisuras y no requiere seguimiento.
- Hamartoma Pulmonar: Lesión benigna de pulmonmas frecuente que puede estar formada por tejido conectivo, musculo, grasa o calcio. De pocos milímetros hasta 5 cm de diámetro. El contenido graso o calcificaciones en pop corn son altamente sugerentes de esta entidad.

En el año 2013 la sociedad de Fleischner lanzó sus recomendaciones para el seguimiento de los nodulos mixtos y en vidrio esmerilado puros a los cuales no incluía previamente. A estos pacientes no los separa entre fumadores y los que no lo son ya que el adenocarcinoma puede afectar a pacientes jovenes y no fumadores (4).

LUNG- RADS	FLEISCHNER SOCIETY
Tomografía LowDose	Cualquier dosis
Para nódulos detectados en estudio de screening	Para nódulos indeterminados
Pacientes con antecedentes de TBQ	Para cualquier tipo de paciente
Permite realizar un informe categorizado	No existe informe categorizado

#### Referencias

1. Macmahon H, Austin JH, Gamsu G et-al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2005;237 (2): 395-400.
2. Truong MT, Ko JP, Rossi SE et-al. Update in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. Radiographics. 2014;34 (6): 1658-79.
3. MacMahon H., Austin J., GamsuG, Herold C., Jett J., Naidich D., et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society. Radiology 2005 237:2, 395-400
4. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H et-al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. Radiology. 2013;266 (1): 304-17.

#### ESTADIFICACIÓN MEDIASTINAL

La exactitud en la evaluación del estado ganglionar del mediastino afecta directamente el pronóstico y el plan de tratamiento ya que la presencia de metástasis en ganglios linfáticos mediastinales indica un estadio avanzado (Estadio IIIA o IIIB).

Se puede realizar con eficacia con diversas técnicas invasivas: aguja fina transbronquial (TBNA), aguja fina guiada por ultrasonido esofágico (EUS-NA), aguja fina transbronquial guiada por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA), o por mediastinoscopia (biopsia quirúrgica por medio de mediastinoscopia cervical estándar, mediastinoscopia extendida o videotoracoscopia).

Las técnicas no invasivas para evaluar los ganglios del mediastino se basan en el tamaño de los ganglios linfáticos (CT) o el metabolismo (PET) pero no proporcionan un diagnóstico definitivo y, a menudo no son suficientes para excluir a los pacientes de la alternativa de tratamiento quirúrgico.

**La selección del estudio apropiado depende de la disponibilidad del método y la topografía de los ganglios afectados.**

#### Estadificación invasiva

##### A- Ecografía Endobronquial (EBUS) y EBUS –TBNA

Es el procedimiento de elección en la estadificación inicial del mediastino. Esta técnica permite la obtención de imágenes de estructuras profundas midiendo y registrando el reflejo de ondas sonoras de alta frecuencia continuas o intermitentes. El broncoscopio cuenta en su extremo distal de un transductor lineal, que emite el sonido y captura las imágenes más allá de la pared traqueal o bronquial con una profundidad desde los 3 mm a 8 cm a partir del transductor, permitiendo ver en tiempo real la penetración de la aguja en el ganglio seleccionado. Además, el ecógrafo bronquial a través de la medición del flujo por doppler permite identificar estructuras vasculares y estructuras quísticas (2, 3, 4).

Es una práctica ambulatoria, se realiza bajo sedación consciente o neurolepto-analgésica, con un tiempo de duración entre 30 a 60 minutos. Es necesaria la presencia del médico patólogo para evaluación de las muestras. La punción se realiza con una aguja fina de 21 gauges que pasa a través del canal de trabajo del endoscopio (2).

La sensibilidad ha sido estimada entre 85-92% y la especificidad es del 100%. El VPN es alto cuando se lo compara con la mediastinoscopia. En una revisión reciente exhaustiva de 2756 procedimientos (7) se confirmó una sensibilidad del 89% con especificidad del 100% con VPN del 91%. Al combinarse con EUS (ecoendoscopia esofágica) la sensibilidad aumenta al 91% (7).

No obstante, todo paciente con sospecha de enfermedad mediastinal y un EBUS-TBNA negativo debe confirmarse la negatividad con mediastinoscopia (1). Cuando el EBUS-TBNA se compara con la TBNA convencional, la sensibilidad para detectar metástasis es superior excepto en el grupo de ganglios subcarinales en que la TBNA convencional alcanza igualmente buenos resultados (6).

AUTOR, AÑO	LOCALIZACIÓN GANGLIOS LINFÁTICOS	MODALIDAD	TAMAÑO DE LA MUESTRA (PACIENTES)	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	PRECISIÓN (%)	P
Yasufuku, 06	Todos mediastinales	CT	102	76.9	55.3	60.8	< 0.0001
		PET		80	70.1	72.5	
		CP-EBUS TBNA		92.3	100	98	
Rintou, 05	Todos mediastinales	EBUS	18	85	100	89	
Yasufuku, 04	Todos mediastinales	CP-EBUS	70	95.6	100	97.1	
Herth, 04	Subcarinal	TBNA conv. EBUS TBNA	50	74			0.3
			50	80			
	No subcarinales	TBNA conv. EBUS TBNA	50	58			< 0.0001
			50	84			
ACCP Guidelines 2013	Todos	EBUS_TBNA	2756	89	100		
ACCP Guidelines 2013	Todos	EBUS-TBNA Combinado EUS-TBNA	811	91	100		

El EBUS es un procedimiento seguro. No hay descritas complicaciones graves, solamente el sangrado leve, neumotórax (1 en 500 procedimientos), mediastinitis (1 en 750 estudios). No hay reportes de mortalidad (5, 6).

**Referencias**

1. Diagnosis and management of lung cancer: ACCP Guidelines. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) Chest 2007; 132:202S F–220S.
2. Sheski MP. Endobronchial Ultrasound. Chest 2008; 133:264–270.
3. Kunst P, Herth F. Combined EBUS Real Time TBNA and Conventional TBNA are the Most Cost-effective Means of Lymph Node Staging. JoB, January 2008.
4. Shirakawa, Heinrich D. Becker. The Layer Structure of Central Airways as Described by EBUS T. JoB July 2008.
5. Lederle N, Kelly R, Sawhney M, Bakman Y, Holmstrom A, Douglas B. Staging Ultrasound on Non-small Cell Lung Cancer Impact of Preoperative Endoscopic. Chest 2007; 132; 916-921.

6. Herth F, Annema J, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, Rintoul R. Endobronchial Ultrasound With Transbronchial Needle Aspiration for Restaging the Mediastinum in Lung Cancer. *JCO* 2008; 3346-3351.
7. Silvestri g et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST* 2013; 143(5)(Suppl):e211S–e250S

### **B- Mediastinoscopía**

La mediastinoscopía es el gold standard de los métodos de diagnóstico invasivo prequirúrgico para la patología del mediastino medio. Se realiza con anestesia general, puede biopsiar bajo visión directa las estaciones 2R, 4R, 2L, 4L y 7. La mediastinoscopía extendida, alcanza las estaciones ganglionares 5 y 6, pero no es un procedimiento que se realice de manera estándar.

Tiene 87% de sensibilidad para descartar enfermedad mediastinal y la especificidad es del 100% (5,6,7). Las estaciones 5 y 6, y la región más posterior de la estación 7, 8 y 9 no son accesibles a la mediastinoscopía estándar, siendo en parte causa de falsos negativos. Se recomienda el estudio histopatológico intraoperatorio para la evaluación de la representatividad de la muestra. En la misma revisión reciente (21) con 10648 pacientes la sensibilidad resultó algo menor 81% con idéntica especificidad y 91% de VPN.

**INDICACIONES:** puede ser sistemática o selectiva.

Es sistemática si se efectúa en todos aquellos pacientes en los que se planea una resección pulmonar (9,10). Es selectiva si sólo se realiza en pacientes con adenomegalias observadas en la TC o hipercaptación en el PET y/o ante ciertos hallazgos clínicos y factores de riesgo: adenocarcinoma, tumores centrales, tamaño tumoral > 3 cm (11, 12, 15).

En aquellos pacientes con CP y adenomegalias mediastinales por TC (ganglio mayor a 10 mm de diámetro mayor transverso) o ganglios hipermetabólicos mediastinales en el PET, el diagnóstico histológico es mandatorio.

Las complicaciones son poco frecuentes, pero son potencialmente graves, especialmente las hemorragias. La morbilidad reportada es del 0,6 a 3%, el riesgo de hemorragia de 0,1 a 6% y la mortalidad de 0 a 0,3% (6, 19, 20).

### **RECOMENDACIONES**

Debe realizarse en:

1. Todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP y evidencia de enfermedad hilar/mediastinal en la estadificación no-invasiva (TC o PET).
2. Todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP, con estadificación no-invasiva negativa [N0], pero con alguna de las siguientes características:
  - a. Tumor primario mayor a 3 cm de diámetro
  - b. Lesiones centrales
3. Se recomienda biopsiar al menos las siguientes estaciones: paratraqueales derechos [4R], izquierdos [4L] y subcarinales [7].
4. Ante la presencia de evidencia de enfermedad mediastinal en TC o PET y una TBNA estándar ó EBUS-TBNA negativo, se recomienda la realización de mediastinoscopía para confirmar la ausencia de metástasis mediastinales.

### **Referencias**

1. Carlens E. Mediastinoscopy: A Method for Inspection and Tissue Biopsy in the Superior Mediastinum. *Dis Chest* 1959; 36: 343.
2. Robinson L, Ruckdeschel J, Wagner H, et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage IIIA. *Chest* 2007; 132:243S–265S.
3. Venissac N, Alifano M, Mouroux J. Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 208–212.
4. Ginsberg RJ. Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:673-8
5. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, et al. Role of mediastinoscopy in pretreatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 556–560.

6. Hammoud Z, Anderson R, Meyers B, et al. The Current Role of Mediastinoscopy in the Evaluation of Thoracic Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118: 894-899.
7. Abdala F, Abdala O, Poleri C, et al. Utilidad de la mediastinoscopia sistemática en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2006; 6, 1.
8. DeLeyn P, Lardinois D, Van Schil P, et al: ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:1-8.
9. De Leyn P, Vansteenkiste J, Cuyppers P, et al. Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12: 706–712.
10. Choi Y, Shim Y, Kim J, et al.: Mediastinoscopy in Patients with Clinical Stage I Non–Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:364–6.
11. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA, et al. Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:822–9.
12. Defranchi S, Cassivi S, Nichols, F, et al. N2 Disease in T1 Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 924-928.
13. Reed C, Harpole D, Posther K, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 Trial: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non–small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1943-51.
14. Scott WJ: Positron emission tomography (PET) and combined imaging modalities for staging lung cancer. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 477-495.
15. Lee P, Port J, Korst R, et al. Risk Factors for Occult Mediastinal Metastases in Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 177– 81.
16. Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* 2008; 299:540–6.
17. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJ. Diagnosis of mediastinal adenopathy—real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* 2008; 3:577– 82.
18. Defranchi S, Edell E, Daniels C, et al. Mediastinoscopy in Patients with Lung Cancer and Negative Endobronchial Ultrasound Guided Needle Aspiration. *Ann Thorac Surg* in press.
19. Park BJ, Flores R, Downey RJ, et al. Management of major hemorrhage during mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:726-731.
20. Urschel JD. Conservative management (packing) of hemorrhage complicating mediastinoscopy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 6:9-12.
21. Silvestri g et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST* 2013; 143(5) (Suppl):e211S–e250S

### **C- Ecoendoscopia esofágica (EUS)**

La ultrasonografía endoscópica (EUS) es un sistema operativo que consiste en una modalidad de imagen única que incorpora en la punta de un endoscopio (esofagoscopio) un transductor de ultrasonido de alta frecuencia, para proporcionar imágenes de alta resolución. Este método permite reconocer estructuras ganglionares y vasculares más allá de la pared esofágica (E1).

El acceso por punción con aguja fina a través del EUS (EUS-FNA) a grupos ganglionares del mediastino posterior e inferior (8), del ligamento pulmonar (9) y a los de la ventana aortopulmonar (5), le permite complementar la ecoendoscopia bronquial (EBUS), y aun la mediastinoscopia, ya que no es posible acceder con estos métodos diagnósticos a todas estas estaciones ganglionares. Publicaciones recientes muestran la posibilidad de realizar la ecoendoscopia bronquial y esofágica con el mismo equipo (E2). La invasión ganglionar puede demostrarse aún sin ganglios de tamaño patológico (E8) (E9). La tasa de complicaciones es 0,5 a 2,3%. En general es complementario al EBUS.

Ventajas del EUS-FNA:

- Permite (al igual que el EBUS) realizar diagnóstico por un método mini invasivo en un paciente ambulatorio, sin anestesia general.
- Permite acceder a grupos ganglionares del mediastino posterior, que son inaccesibles al EBUS y la mediastinoscopia. La exactitud en este contexto es del 96%.

- Permite (al igual que el EBUS) obtener muestras de lesiones de menos de 1 cm, en tiempo real, en forma rápida y con mínimas complicaciones.

#### Referencias

1. Kondo D, Imaizumi M, Abe T, et al. Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 1990; 98:586.
2. Mog Lee, Byung-Ho Nam and Jae Ill Zo Soo-Hyun Lee, Hyaе-Young Kim, Hyun Sung Lee, Moon Soo Kim, Jong Bin Hwangbo, Geon-Kook Lee, Hee Seok Lee, Kun-Young Lim. Potentially Operable Lung Cancer Bronchoscope in Mediastinal Staging of Fine-Needle Aspiration Using an Ultrasound Transbronchial and Transesophageal. *Chest* 2010;138(4);795-802; Prepublished online March 26, 2010;
3. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, et al. Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117:339.
4. Annema JT, Veselic M, Rabe KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005; 48:357.
5. Fritscher-Ravens, A, Davidson, BL, Hauber, HP, et al. Endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and computerized tomography for lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1293.
6. Savides, TJ, Perricone, A. Impact of EUS-guided FNA of enlarged mediastinal lymph nodes on subsequent thoracic surgery rates. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:340.
7. Annema, JT, Veselic, M, Rabe, KF. EUS-guided FNA of centrally located lung tumours following a non-diagnostic bronchoscopy. *Lung Cancer* 2005; 48:357.
8. LeBlanc, JK, Devereaux, BM, Imperiale, TF, et al. Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:177.
9. Wallace, MB, Ravenel, J, Block, MI, et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1763.
10. Larsen, SS, Krasnik, M, Vilmann, P, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* 2002; 57:98.
11. Singh, P, Camazine, B, Jadhav, Y, et al. Endoscopic ultrasound as a first test for diagnosis and staging of lung cancer: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:345

#### **D-Punción transbronquial con aguja fina (TBNA)**

La TBNA es una técnica endoscópica que consiste en la toma de muestra citológica y/o histológica de las estaciones ganglionares adyacentes a la vía aérea a través del broncoscopio.

La ventaja con respecto a los métodos quirúrgicos, es que es una técnica mínimamente invasiva, que se realiza durante la broncoscopia diagnóstica, de manejo ambulatorio y sin requerir anestesia general, con un porcentaje muy bajo de complicaciones.

- La TBNA permite tomar muestra de los grupos ganglionares hiliares [10R y 10L], paratraqueales derechos [4R], paratraqueales izquierdos [4L] y subcarinales [7] (1).
- La TBNA debe ser el primer procedimiento durante la realización de una broncoscopia diagnóstica por sospecha de CP a fin de evitar la contaminación de la muestra. Las muestras deben tomarse empezando por la estación de peor pronóstico: N3, luego N2 y finalmente N1.
- Es necesaria también la presencia de un citopatólogo en el lugar de trabajo para evaluar la representatividad de la muestra.
- Una muestra de TBNA adecuada es aquella que contiene linfocitos. Las muestras pueden clasificarse como: malignas, sospechosas o negativas.

La TBNA es un procedimiento seguro, en un metanálisis se describe un porcentaje de complicaciones mayores de 0,3 % (15).

En una revisión de series con 2408 casos de TBNA (18) la sensibilidad fue del 78%, la especificidad y el valor predictivo positivo se acercan al 100 %. Sin embargo, el valor predictivo negativo es bajo (77%), por esta razón al obtener un resultado negativo debemos continuar con la evaluación del compromiso ganglionar por otros métodos.

#### Referencias

1. Wang KP, Brower R, Haponik EF, et al. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1983; 84: 571-576.
2. Nina M. Patel, Anne Pohlman, Aliya Husain, Imre Noth, Jesse B. Hall and John P. Kress. Conventional Transbronchial Needle aspiration decreases the rate of surgical sampling of intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* 2007;131;773-778
3. Patelli M, Aglii LL, Poletti V, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 407-411.
4. Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 601-607.
5. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, Giroux D, Rami-Porta R, Goldstraw P, on Behalf of the Members of the IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2009; 4 (5): 568-577.
6. Diette GB, White P Jr, Terry P, Jenckes M, Rosenthal D, Rubin HR: Utility of on-site cytopathology assessment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy. *Chest* 2000; 117: 1186–1190.
7. Metha A. Flexible bronchoscopy in the 21st Century. *Clinics in Chest Medicine* 1999-March.
8. Holty JE; Kushner WG; Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(11):949-5
9. Kucera, RF, Wolfe, GK, Perry, ME Hemomediastinum after transbronchial needle aspiration [letter]. *Chest* 1986; 90,466.
10. Epstein SK, Winslow CI, Brecher SM, et al. Polymicrobial bacterial pericarditis after transbronchial needle aspiration. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 523-525.
11. Harrow EM; Oldenburg FA Jr; Lingenfelter MS; Smith AM Jr. Transbronchial needle aspiration in clinical practice. A five-year experience. *Chest* 1989 Dec;96(6):1268-72
12. Sterling BE. Complication with a transbronchial histology needle. *Chest* 1990; 98: 783-784.
13. Shure D, Fedullo PF. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 693-696
14. Schenk DA, Chambers SL, Derdak S, et al. Comparison of the Wang 19 gauge and 22 gauge needles in the mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1251-1258. *Chest* 2007;131;773-778
15. Holty JE, Kushner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60:949–955.
16. EF Haponik, JO Cappellari, R Chin, NE Adair, M Lykens, PT Alford and DL Bowton. Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151 (6) 1998-2002.
17. Davenport RD: Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest* 1998; 98: 59-61.
18. Silvestri g et al. Methods for Staging Non- small Cell Lung Cancer. *Diagnosis and Management of Lung Cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2013; 143(5) (Suppl):e211S–e250S

### **E- Videotoracoscopia (VATS)**

La VATS izquierda es una alternativa a la mediastinoscopia anterior (procedimiento de Chamberlain) y a la mediastinoscopia extendida (Ginsberg). Permite biopsiar no sólo los grupos 5 y 6, sino también acceder a los grupos paraesofágicos (grupo 8), del ligamento pulmonar (grupo 9), el grupo 7 posterior y los ganglios hiliares (grupo 10).

La VATS derecha permite explorar los grupos paratraqueales (grupos 2 y 4), paraesofágicos (grupo 8), subcarinales (grupo 7), del ligamento pulmonar (grupo 9) y los ganglios hiliares (grupo 10).

Está especialmente indicada en:

- la estadificación de tumores del lóbulo superior izquierdo,
- para la evaluación de grupos no accesibles a la mediastinoscopia cervical cuando no se dispone de ecografía transbronquial o transeesofágica.

Puede ser utilizada en los pacientes con contraindicación para realizar una mediastinoscopia cervical (traqueostomía definitiva, cirugías previas, radioterapia mediastinal).

Además, la VATS permite visualizar el tumor primitivo, explorar la cavidad pleural y confirmar o descartar compromiso metastásico.



Está indicada para la evaluación de nódulos pulmonares localizados en un lóbulo distinto al tumor primitivo (ipsi o contra lateral) (1).

En una revisión reciente de 246 procedimientos videoasistidos la sensibilidad fue del 99% con óptima especificidad (100%) y alto valor predictivo negativo (96%).

#### Referencias

1. Goldstraw P, FRCS, "IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology", 2011
2. Silvestri g et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2013; 143(5)(Suppl):e211S–e250S.

### DETECCIÓN DE METÁSTASIS A DISTANCIA

Los pacientes que presentan metástasis a distancia están dentro del estadio IV, esto confiere un pronóstico y tratamiento diferentes. Es prioridad asegurar con los métodos adecuados la exclusión de metástasis a distancia a la hora de evaluar un paciente para cirugía con intención curativa.

La evaluación de los pacientes con CP debe incluir:

historia clínica detallada (Incluyendo ECOG o Karnofsky, comorbilidades y pérdida de peso), examen físico completo haciendo hincapié en los posibles órganos de metástasis, laboratorio completo y estudios de imágenes dirigidos entre los que pueden estar la TC de tórax y abdomen superior con contraste EV, centellograma óseo, imagen de cerebro (RMN o TC) y PET-TC.

En el momento del diagnóstico, 57% de los pacientes presentan diseminación a distancia (1). Los sitios más frecuentes son cerebro, huesos, glándulas suprarrenales, hígado, compromiso pleural o pericárdico, como así también adenopatías a distancia (2).

En paciente con sospecha clínica de **MTS cerebrales o estadios III o IV** debería realizarse RMN de cerebro para la detección de estas. De no ser posible este método se aconseja la realización de TAC de cerebro. No se recomienda PET-TC para evaluar MTS cerebrales.

El **compromiso óseo** se puede manifestar con dolor y fracturas patológicas que predominan en esqueleto axial y región proximal de huesos largos. El centellograma óseo es de utilidad para detección que debe ser confirmada histológicamente. Numerosos estudios han reportado que el PET-TC es superior al centellograma para la detección de MTS óseas (especificidad de 91%) (3).

El compromiso **suprarrenal** habitualmente es silente y puede ser detectado en el PET o tomografía de abdomen superior. El PET-TC tiene mayor sensibilidad (89%) y especificidad (88%) (4).

El compromiso **hepático** puede manifestarse asintomático o con fiebre y dolor asociado a pérdida de la función hepática. Puede ser evaluado mediante ecografía, TC, RMN o PET-TC. La Ecografía pierde sensibilidad con lesiones menores de 2 cm al igual que la TAC con lesiones menores a 1 cm. Una lesión hipocaptante con signo del halo asocia cifras de valor predictivo positivo del 98% y una especificidad del 93% en la predicción de malignidad por TC. La RMN con gadolinio mostro mayor precisión diagnóstica que la TC (5).

El PET puede descubrir 5-20% de lesiones ocultas, no sospechables clínicamente (6,7). Confiere mayor sensibilidad y especificidad que la TC convencional en la estadificación del CP. La especificidad para la detección de MTS extratorácicas es de 0.95 (IC95% 0.92:0.97) sin embargo, la sensibilidad es 0.77 (IC95%: 0.77-0.88) (8).

El PET-TC es un método que debería ser considerado para todos los pacientes que son candidatos a cirugía con intención curativa si se encuentra disponible; sin embargo, los hallazgos positivos deben confirmarse por otros métodos histo /citopatológicos.

En este contexto es que es importante a la hora de elegir el sitio de toma de muestra para histología, considerar que pueda asegurar diagnóstico y estadificación como así también que permita tener el material suficiente para poder efectuar un tratamiento personalizado.

#### Referencias

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2017; 67:7-30.

2. De Vita V, Hellman and Rosemberg ed Lippincot Williams and Wilkins (2008). Cancer Principles and Practice 8 th edition: Lung cancer pp: 887- 973
3. Song JW, Oh YM, Shim TS, et al. Efficacy comparison between 18F-FDG PET/CT and bone scintigraphy in detecting bony metastases of non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2009;65: 333–8.
4. Cho AR, Lim I, Na II, et al. Evaluation of adrenal masses in lung cancer patients using F-18 FDG PET/CT. Nucl Med Mol Imaging 2011;45:52–8.
5. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge PA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO- enhanced MR imaging. Radiology. 2005;237:170-80
6. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/TC in the staging of non small cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. Eur Resp J 2009 ; 33: 201-212.
7. Fischer B, Lassen U, Mortensen L, et al . Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. N Engl J Med 2009; 361: 32-39
8. Yihua W, Peiwei L, Honghe Z, et al. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non–small-cell lung cancer patients. Int. J. Cancer 2013; 132, E37–E47.

### ESTRATEGIAS PARA LA ESTADIFICACIÓN

La estadificación del CP es crítica para realizar una descripción estandarizada de la enfermedad con un lenguaje común, que permita determinar el tratamiento a seguir y establecer el pronóstico de los pacientes, facilitando además la investigación y comparación de resultados de diferentes estudios clínicos.

La responsabilidad de la estadificación exacta la comparten el cirujano de tórax, el neumólogo, el radiólogo, el patólogo y el oncólogo. Un sistema uniforme de estadificación permite a cada participante involucrado en el tratamiento del paciente comunicar los resultados de manera inequívoca.

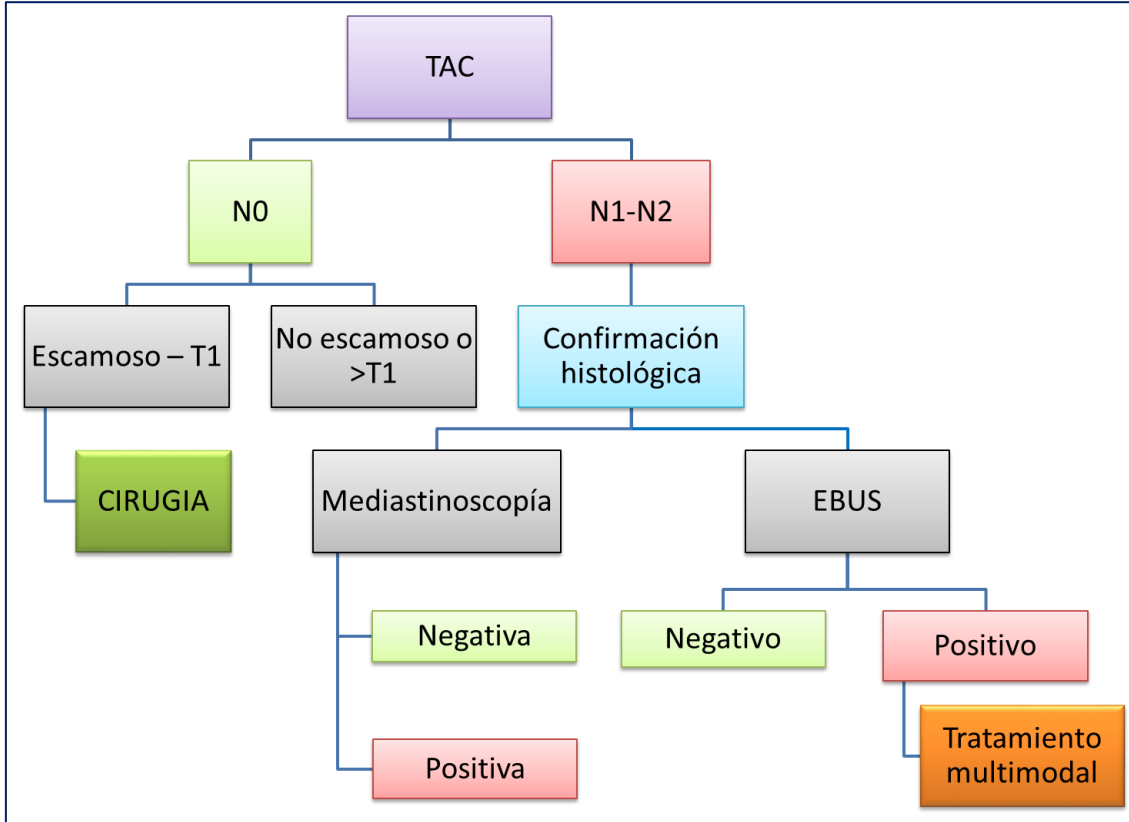
**El paradigma en la estadificación clínica es excluir la presencia de metástasis ganglionar con la mayor exactitud para ofrecer al paciente el mejor tratamiento posible, que es la resección pulmonar, ya que el compromiso ganglionar mediastinal indica mal pronóstico.**

Su identificación preoperatoria debe realizarse de forma no invasiva con la TC y /o PET. Si se dispone de PET, un PET negativo por su alta sensibilidad excluye la necesidad de estadificación invasiva o mini-invasiva posterior, excepto en los casos de alto riesgo de compromiso mediastinal (ganglios > 15mm en la TC o captación N1 en el PET). El paso siguiente es un método mini-invasivo mediante TBNA, EBUS-TBNA y EUS-FNA, o invasivo a través de mediastinoscopia, mediastinoscopia cervical extendida o VATS.

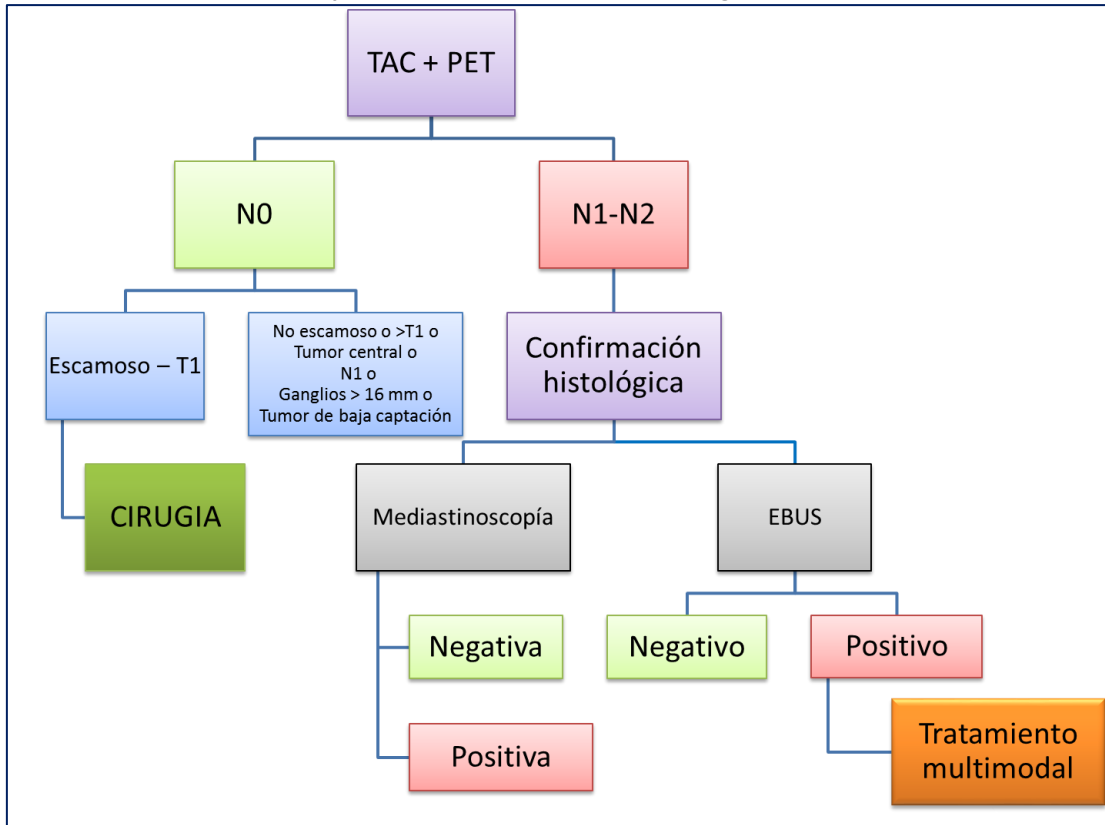
Cabe señalar que el EBUS TBNA tiene un rol creciente como standard en la estadificación mediastinal. Es comparable en sensibilidad y especificidad a la mediastinoscopia con la ventaja de su mínima invasividad. Es preferible reservar la mediastinoscopia para la re-estadificación del mediastino en caso de considerarse posibilidad quirúrgica post tratamiento neo adyuvante.

No hay, al momento, un algoritmo de estadificación único aplicable a **todos** los pacientes con cáncer de pulmón. El estándar de evaluación del mediastino (y de estadificación en general) del cáncer de pulmón está cambiando, sin embargo, debemos tener en cuenta las limitaciones en nuestro medio en cuanto a la disponibilidad y experiencia para la realización de exploraciones mínimamente invasivas como las que se han descrito hasta aquí.

Algoritmo sugerido



Si se tiene fácil acceso al PET parece razonable incluirlo de la siguiente manera:



## EVALUACION PREQUIRÚRGICA DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN.

Los pacientes con cáncer de pulmón frecuentemente presentan comorbilidades que incrementan el riesgo de la resección quirúrgica del tumor (1,2). El objetivo de la evaluación preoperatoria (EP) consiste en identificar estas comorbilidades, y estimar el riesgo de complicaciones perioperatorias (CPO) considerando la condición clínica y la reserva funcional respiratoria y cardiovascular del paciente (2-5). Asimismo, la EP permite implementar estrategias para reducir la probabilidad de CPO y establecer un pronóstico de discapacidad postquirúrgico (2,4,6).

La probabilidad de CPO puede estudiarse a partir de las siguientes variables:

### 1. Factores de riesgo vinculados con el procedimiento quirúrgico.

El riesgo se incrementa con la extensión anatómica de la resección, y disminuye cuando la intervención se efectúa utilizando procedimientos mínimamente invasivos y en centros especializados con mayor volumen de casos (2,3,7,8).

### 2. Factores de riesgo vinculados con comorbilidades.

Estas incluyen a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), isquemia miocárdica, disfunción ventricular, arritmias, deterioro renal y diabetes (2,3), entre otras. La edad avanzada y la quimio-radioterapia de inducción pueden implicar mayor riesgo de CPO, especialmente luego de la neumonectomía (2,3). La suspensión del tabaquismo activo 2 a 4 semanas antes de la intervención parece reducir la probabilidad de CPO (9). Las guías internacionales concuerdan en que resulta prioritaria la valoración del estado cardiovascular, sugiriéndose el empleo de escalas de riesgo basadas en los antecedentes de eventos y/o factores de riesgo cardiovascular (5,9,10).

### 3. Factores de riesgo vinculados con la condición funcional respiratoria.

La evaluación respiratoria con estimación de la pérdida funcional consecutiva a la resección resulta esencial para valorar el riesgo de CPO en todos los pacientes, y más especialmente en aquellos con enfermedad respiratoria concurrente como la EPOC. La modalidad de la evaluación funcional respiratoria ha sido consensuada en recientes guías internacionales (3,5,9-11).

## Valoración funcional respiratoria.

Todos los pacientes candidatos a cirugía de resección pulmonar deben realizar una espirometría y el estudio de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), dado que valores disminuidos del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y/o de DLCO están asociados con un mayor riesgo de complicaciones pulmonares y de mortalidad post-operatoria (3,9,12,13). Es necesario medir ambos parámetros ya que valoran diferentes aspectos de la fisiología pulmonar (vía aérea e intercambio gaseoso), y aún con espirometría normal la DLCO disminuida es un fuerte predictor independiente de CPO (12,13).

La evaluación del riesgo quirúrgico basada en los valores de función pulmonar preoperatorios no toma en cuenta la magnitud de la resección ni la calidad funcional del tejido a reseccionar. Para evaluarlo más adecuadamente se utilizan los valores estimados de FEV<sub>1</sub> y DLCO posteriores a la resección, expresados tanto en valores absolutos (ppoFEV<sub>1</sub> y ppoDLCO) o como porcentajes del predicho (%ppoFEV<sub>1</sub> y %ppoDLCO). Para su cálculo se emplean ecuaciones que consideran el aporte funcional del parénquima a reseccionar utilizando el centellograma pulmonar de perfusión cuantitativo o bien el recuento de los segmentos broncopulmonares funcionantes a ser extirpados (5,9,14-16). El centellograma es utilizado para predecir la función postoperatoria en la neumonectomía, mientras que su valor es limitado para la lobectomía debido a que el método superpone la contribución funcional de los segmentos contiguos de dos lóbulos diferentes. En este caso se prefiere el recuento de los segmentos broncopulmonares funcionantes que serán resecados (9), sobre la base de un total de 19 segmentos broncopulmonares (10 para el pulmón derecho y 9 para el izquierdo).

### Ecuaciones para el cálculo de la función pulmonar postoperatoria (5).

#### Para neumonectomía.

$$\text{ppoFEV}_1 = \text{FEV}_1 \text{ preoperatorio} \times (1 - \% \text{ perfusión del pulmón a resecar}/100)$$

#### Para lobectomía.

$$\text{ppoFEV}_1 = \text{FEV}_1 \text{ preoperatorio} \times (1 - \text{n}^\circ \text{ de segmentos funcionantes a resecar}/\text{n}^\circ \text{ total de segmentos funcionantes})$$

La ecuación debe considerar el FEV<sub>1</sub> preoperatorio post-broncodilatador o su valor más elevado. Una

vez obtenido el ppoFEV<sub>1</sub> se calcula el % del predicho (%ppoFEV<sub>1</sub>). De manera análoga puede calcularse el valor de ppoDLCO y %ppoDLCO.

Cuando FEV<sub>1</sub> y DLCO preoperatorios son >80% del predicho, o con cuando ppoFEV<sub>1</sub> y ppoDLCO son >60% del predicho, se presume un bajo riesgo quirúrgico aún para la neumonectomía. Si se estima un valor de ppoFEV<sub>1</sub> o ppoDLCO <60% del predicho, es necesario evaluar la capacidad de ejercicio con medición del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>max) para determinar el riesgo quirúrgico con mayor precisión. Para ello puede recurrirse a la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP), o bien a una prueba de ejercicio reglada de baja tecnología (PEBT) como el shuttle walk test incremental (SWTi) o la prueba de escaleras. Mientras que la medición directa del VO<sub>2</sub>max con la PECP provee el mayor poder discriminativo de riesgo mediante un estudio de complejidad relativamente elevada, las PEBT son más sencillas y económicas permitiendo estimar el valor del VO<sub>2</sub>max real (3,5,10). Como desventaja, la prueba de escaleras no se halla estandarizada en su duración o velocidad de ascenso, como tampoco en cuanto al nivel de pendiente. Un valor de SWTi mayor a 400 m (25 shuttles) o una prueba de escaleras mayor a 22 m de ascenso corresponderían a un VO<sub>2</sub>max >15 mL/kg/min, el cual es indicativo de un riesgo quirúrgico aceptable (17). Valores inferiores a los señalados para las PEBT o un valor estimado de ppoFEV<sub>1</sub> o ppoDLCO <30% requieren la realización de la PECP (5). (Ver algoritmo de evaluación funcional).

La PECP con medición de VO<sub>2</sub>max evalúa la respuesta cardiovascular, respiratoria y metabólica con un ejercicio máximo, proveyendo una detallada información acerca de la reserva fisiológica, los factores limitantes involucrados, y el riesgo potencial de CPO (3,5,10). La PECP simula el stress quirúrgico dentro de un ámbito controlado, realizándose habitualmente en una banda deslizante o en cicloergómetro, aunque en situaciones especiales puede recurrirse a un ergómetro de brazos (18). Distintos estudios han demostrado que los pacientes con VO<sub>2</sub>max superior a 20 mL/kg/min (>75% del predicho) presentan un bajo riesgo para la resección, incluyendo la neumonectomía. Por otro lado, los pacientes con VO<sub>2</sub>max entre 10 y 15 mL/kg/min (35 a 75% del valor predicho) presentan mayor riesgo de CPO y una tasa de morbilidad más elevada. Un valor de VO<sub>2</sub>max < 10 mL/kg/min o 35% del predicho es generalmente considerado como una contraindicación para realizar resecciones mayores e implica un elevado riesgo de mortalidad postoperatoria (3-5). De esta manera, el valor del VO<sub>2</sub>max resulta útil para una evaluación más precisa del riesgo de CPO, especialmente en pacientes con función pulmonar limitada. Finalmente, algunas complicaciones clínicas observadas durante el acto quirúrgico, tales como hipertensión arterial reactiva y la isquemia miocárdica o periférica, pueden ser pesquisadas previamente en la PECP. Muchos de estos trastornos suelen no ser detectables en reposo, pero son evidenciados con un ejercicio incremental adecuado (19).

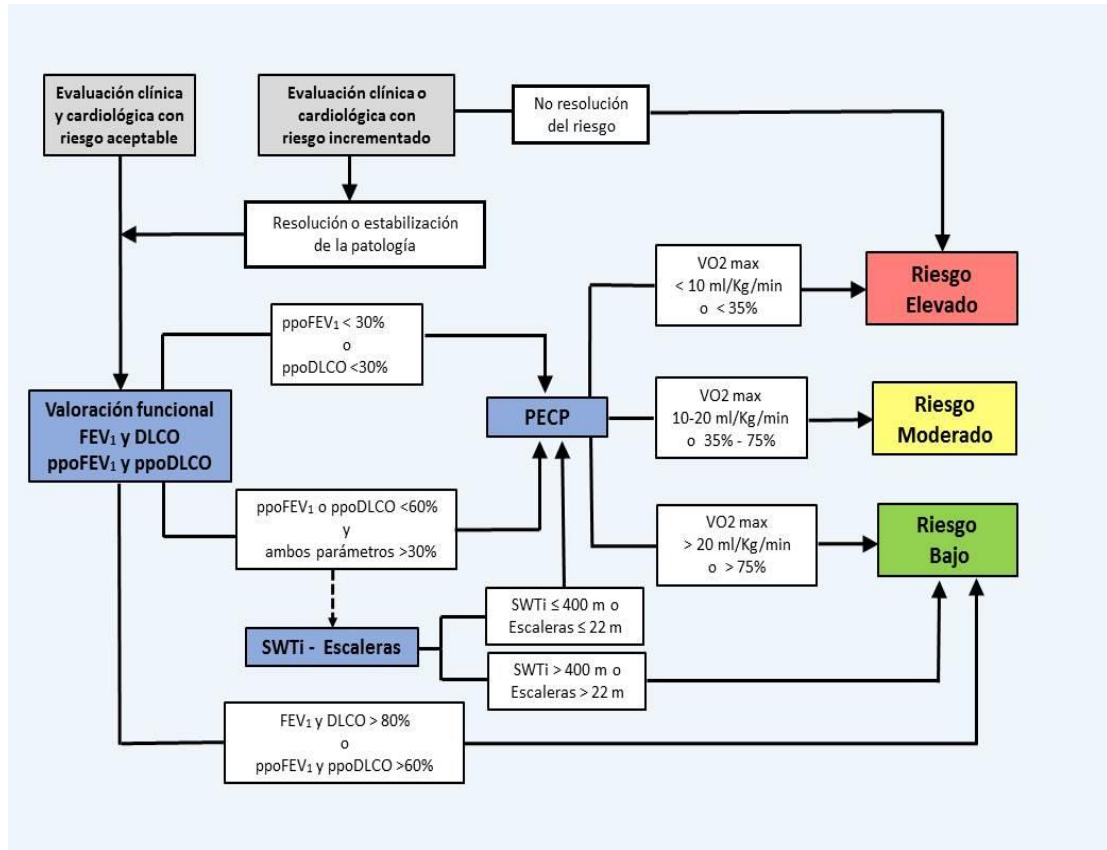
#### **Escalas prequirúrgicas de riesgo.**

Las escalas de riesgo identifican factores asociados a morbilidad postoperatoria constituyendo un modelo para la toma de decisiones. Resultan útiles para estratificar grupos de riesgo, evaluar la supervivencia general de la enfermedad, y elaborar los contenidos del consentimiento informado preoperatorio (2,20). Sin embargo, presentan limitaciones para evaluar el riesgo individual, por lo que no deberían utilizarse para indicar la cirugía ni para excluir un paciente de esta opción terapéutica (5). La escala Thoracoscore (20) considera las variables más significativas para la cirugía torácica, habiendo demostrado un valor predictivo independiente para mortalidad intrahospitalaria. Recientemente se ha publicado una serie retrospectiva (21) en la que los predictores más significativos de mortalidad hospitalaria fueron la edad, el sexo (mayor en el masculino), el puntaje de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), la capacidad funcional (Zubrod/OMS), la severidad de la disnea (mMRC), la extensión de la resección y el ppoFEV<sub>1</sub>, entre otras variables.

#### **Referencias**

1. Little A, Greer Gay E, Gaspar L, et al. National survey of non-small cell lung cancer in the United States: Epidemiology, pathology and patterns of care. *Lung cancer* 2007;57:253-260.
2. Kozower B, Sheng S, O'Brien S, et al. STS Database Risk Models: Predictors of Mortality and Major Morbidity for Lung Cancer Resection. *Ann Thorac Surg* 2010;90:875-883
3. Van Tilburg P, Stam H, Hoogsteden H, et al. Pre-operative pulmonary evaluation of lung cancer patients: a review of literature. *Eur Respir J* 2009;33:1206-1215.

4. Licker M, Schnyder J, Frey J, et al. Impact of Aerobic Exercise Capacity and Procedure-Related Factors in Lung Cancer Surgery ERJ 2011; 37: 1189-1198.
5. Brunelli A, Kim A, Berger K, et al. Physiologic Evaluation of the Patient with Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2013;143(5)(Suppl): e166-e190S.
6. Win T, Groves A, Ritchie A, et al. The Effect of Lung Resection on Pulmonary Function and Exercise Capacity in Lung Cancer Patients. Respir Care 2007;52(6):720–726.
7. Licker M, de Perrot M, Höhn L, et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 15 (1999) 314–319
8. Bach P, Cramer L, Schrag D, et al. The Influence of Hospital Volume on Survival after Resection for Lung Cancer. N Engl J Med 2001;345:181-188
9. A. Brunelli A, Charloux A, Bolliger C, et al., on behalf of the European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 2009; 34: 17–41
10. Salati M. and Brunelli A. Risk Stratification in Lung Resection. Curr Surg Rep 2016;4:37.
11. Spyrtatos D, Zarogoulidis P, Porpodis K, et al. Preoperative evaluation for lung cancer resection. J Thoracic Dis 2014;6(S1):S162-S166.
12. Brunelli A, Refai MA, Salati M, et al. Carbon monoxide lung diffusion capacity improves risk stratification in patients without airflow limitation: evidence for systematic measurement before lung resection. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2006; 29: 567-570.
13. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing Capacity Predicts Morbidity After Lung Resection in Patients Without Obstructive Lung Disease. Annals Thorac Surg 2008; 85: 1158-1165.
14. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, et al. Lung Scanning and Exercise Testing for the Prediction of Postoperative Performance in Lung Resection Candidates at Increased Risk for Complications. Chest 1995; 108: 341-348.
15. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, et al. Predicting Postoperative Pulmonary Function in Patients Undergoing Lung Resection. Chest 1995; 108: 68-72.
16. Wu M-T, Pan H-B, Chiang AA, et al. Prediction of Postoperative Lung Function in Patients with Lung Cancer: Comparison of Quantitative CT with Perfusion Scintigraphy. AJR 2002; 178: 667-672.
17. Brunelli A, Refai M, Xiumé F, et al. Performance at symptom-limited stair- climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality, and costs after major lung resection. Ann Thorac Surg 2008; 86: 240-7; discussion 247-8.
18. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211.
19. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde M, Borri A, Salati M, Fianchini A. Predictors of exercise oxygen desaturation following major lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 2003; 24: 145-8.
20. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2007; 133 (2): 325-32.
21. Brunelli A, Salati M, Rocco G, et al. European risk models for morbidity (EuroLung1) and mortality (EuroLung2) to predict outcome following anatomic lung resections: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery (Online 2016, Oct 15. In press 2017.



**Algoritmo para la evaluación prequirúrgica clínica y funcional** (para las abreviaturas referirse al texto). La flecha de línea discontinua (- - -) expresa el camino alternativo de evaluación cuando no se disponga de la PECP. Riesgo bajo: mortalidad esperada < 1%. Riesgo moderado: la morbimortalidad depende de los valores funcionales y la extensión de la resección. Riesgo elevado: mortalidad esperada > 10% aun con una resección convencional. Modificado de Brunelli A. et al. Chest 2013; 143(Suppl): e166S–e190S. (Autores: Juan J. Rodríguez Moncalvo, Javier Brea Folco, Santiago Arce, Orlando López Jové, Cora G. Legarreta)

## TRATAMIENTO

- **Estadíos I y II**
- **Estadío III**
- **Estadío IV**
- **Situaciones especiales**

### TRATAMIENTO DEL CPNCP ESTADÍOS I Y II

#### Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el tratamiento estándar para pacientes médicamente operables con CPCNP en estadio clínico I y II, en los que no hay evidencia de compromiso mediastinal en el curso de la estadificación previa a la cirugía. Si bien no se dispone de estudios prospectivos randomizados que comparen la cirugía sola con otros tratamientos, el argumento para la cirugía se sustenta en datos **consistentes** de estudios de cohortes retrospectivas y en registros de bases de datos, que muestran mayores tasas de supervivencia después de la cirugía que luego de otras modalidades de tratamiento. En estas series la supervivencia a 5 años estimada en pacientes con estadio I oscila entre el 60 y el 80%, y entre el 30% y el 50% para estadio II. (1,2)

Por el contrario, aquellos pacientes sin tratamiento muestran una supervivencia a 5 años del 15% al 20% (3).

**Recomendación: En pacientes en estadios I y II y sin contraindicaciones médicas, se recomienda la resección quirúrgica.**



Múltiples estudios mostraron que los resultados quirúrgicos a corto plazo (morbi-mortalidad) y a largo plazo (supervivencia a 5 años), son superiores cuando la intervención es realizada por un cirujano torácico especializado (1).

Un estudio observó una mortalidad global del 11,5%, 10,1% y 6,4% para neumonectomía y del 4,1%, 3,0% y 2,3% para lobectomía cuando el especialista que realizó la resección fue un cirujano general, un cirujano cardíaco o un cirujano torácico respectivamente (4).

El análisis de 12.862 pacientes operados en hospitales del Reino Unido mostró que la supervivencia fue mayor en los centros con un volumen de resecciones de más de 150 casos por año que en aquellos con menos 70 casos. (HR, 0.78; 95% CI, 0.67 to 0.90) (5).

**Recomendación: Se aconseja que los pacientes sean evaluados por un cirujano torácico, aun si se consideran terapéuticas no quirúrgicas.**

### **LOBECTOMÍA**

El estudio randomizado realizado por el Lung Cancer Study Group en 1995, definió la lobectomía como el tratamiento “estándar de excelencia” del CPCNP en pacientes candidatos a cirugía, basado en un análisis retrospectivo de series de casos, en el que encontró mayor nivel de recurrencia local en los pacientes a quienes se realizaron resecciones sublobares que en aquellos pacientes que fueron sometidos a lobectomías (6).

**Recomendación: Los pacientes con CPNCP estadios 1 y 2 y en condiciones médicas para tratamiento quirúrgico se recomienda lobectomía sobre resecciones sublobares. GR A**

En aquellos tumores proximales que no pueden ser resecados por lobectomía, la resección del manguito es preferible a la neumonectomía si es posible, sobre la base de resultados oncológicos equivalentes, mejor preservación de la función pulmonar y de evitar las complicaciones asociadas a la neumonectomía (7).

**Recomendación: Para los pacientes con CPCNP de localización central, en los que se puede lograr una resección completa, se sugiere una lobectomía con resección en lugar de una neumonectomía**

### **RESECCIÓN POR CIRUGÍA TORÁCICA VIDEO ASISTIDA (CTVA)**

Existen estudios que indican que se pueden lograr tasas similares de curación en aquellos pacientes sometidos a CTVA en comparación con la toracotomía.

De acuerdo a una revisión reciente, muchas publicaciones han proporcionado evidencias sólidas de que este enfoque mínimamente invasivo es factible, seguro y oncológicamente eficiente, ofreciendo a los pacientes varias ventajas sobre la toracotomía abierta tradicional, como menor morbi-mortalidad, tiempo de internación. También demuestran al menos una supervivencia a largo plazo equivalente al abordaje tradicional, particularmente para la enfermedad en estadio temprano (I y II) (8).

**Recomendación: La CTVA es una alternativa válida a la toracotomía en pacientes candidatos a resección anatómica (lobectomía o segmentectomía) en centros con experiencia en esta técnica.**

### **RESECCIONES SUBLOBARES (RS)**

Se distinguen dos tipos de procedimientos para las RS: las resecciones en cuña (no anatómicas) y la segmentectomía (resección anatómica que incluye la ligadura selectiva de bronquio, arteria y vena de un segmento determinado) (9).

En pacientes ancianos (mayores de 75 años), o con riesgo elevado para realizar una lobectomía por la presencia de comorbilidades, las RS especialmente en tumores menores de 2 cm, pueden realizarse sin diferencia significativa en cuanto a recurrencia local o supervivencia a largo plazo (10). Un margen de 2 cm puede considerarse adecuado para estas resecciones.

**Recomendación: En pacientes con comorbilidades que no pueden tolerar una resección lobar o mayor, se recomienda RS sobre tratamiento no quirúrgico. Un margen de resección igual o mayor a 2 centímetros se considera adecuado.**

El subgrupo de pacientes con adenocarcinoma in-situ puede ser considerado para una resección sub-lobar por su baja agresividad. El contexto de aplicación clínica es en pacientes con lesiones en

vidrio esmerilado puro o con un área sólida menos de 5 mm en la TAC. (11). Estudios prospectivos que evaluaron 94 pacientes a los que se les realizó una resección sublobar por adenocarcinoma in situ o mínimamente invasivo menores de 2 cm no mostraron progresión ni recurrencia luego de un seguimiento promedio de 50 meses (12,13).

**Recomendación: Para los pacientes en estadio clínico I con lesiones predominantemente subsólidas o en vidrio esmerilado (OVE) menores o iguales a 2 cm, una resección sublobar con márgenes negativos se sugiere sobre la lobectomía.**

#### **Relevamiento de estaciones ganglionares mediastinales**

Con respecto a la extensión de la evaluación intraquirúrgica de los ganglios pulmonares y mediastinales, se utiliza la clasificación descrita por la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos, donde se describen las siguientes opciones: vaciamiento (resección de ganglios y tejido mediastinal de los grupos mediastinales homolaterales), muestreo sistemático (biopsia de todas las estaciones) o muestreo dirigido (biopsia de ganglios de aspecto patológico) (14).

-Un estudio de cohorte randomizado multiinstitucional, no mostró diferencias en la supervivencia entre vaciamiento mediastinal y muestreo sistemático en pacientes con estadio I de CPCNP (15).

-Un estudio randomizado mostró mayor supervivencia global y reducción de recidivas distantes y locales en los pacientes positivos para pN1 (analizados conjuntamente con una sola estación PN2) en los pacientes a los que se les realizó vaciamiento mediastinal (16). Los hallazgos son apoyados por datos de un estudio de cohorte no randomizado que mostró un control local de la enfermedad superior en el grupo de vaciamiento para pacientes con enfermedad en estadio II (17).

**Recomendación: Para los pacientes con estadio clínico I y II de CPCNP, se recomienda realizar muestreo ganglionar sistemático o vaciamiento mediastinal para una correcta estadificación patológica.**

**Para los pacientes con CPCNP en estadio I clínico sometidos a una resección anatómica en la que no se detecta compromiso mediastinal en el muestreo intra-operatorio, la adición de un vaciamiento mediastinal no ha demostrado beneficios y no es recomendado. Por el contrario, si se detecta compromiso mediastinal (N1 o N2 oculto), el vaciamiento mediastinal mejora la supervivencia y disminuye la recurrencia local, por lo que es recomendado.**

### **ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO RECOMENDADAS PARA CPNCP EN ESTADÍO II**

#### **Estadio IIA**

##### T2b N0 M0:

Lobectomía con muestreo ganglionar mediastinal seguido de quimioterapia adyuvante.

#### **Estadio IIB**

##### T1-2 N1 M0:

Lobectomía con vaciamiento ganglionar mediastinal seguido de quimioterapia adyuvante. Se puede considerar añadir radioterapia si existen factores adversos (disección mediastinal inadecuada, invasión extracapsular, múltiples ganglios comprometidos, márgenes inadecuados).

##### T3N0M0:

Lobectomía con vaciamiento ganglionar mediastinal seguido de quimioterapia adyuvante. Se puede añadir radioterapia si existen factores adversos (disección mediastinal inadecuada, invasión extracapsular, múltiples ganglios comprometidos, márgenes inadecuados).

En casos de invasión de pared debe realizarse la resección en bloque con márgenes libres.

##### T3N0M0 del SULCUS:

Realizar quimio radioterapia de inducción, cirugía y quimioterapia post-operatoria.

#### **Referencias**

1. Howington JA1, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e278S-313S.

2. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G, Campbell D, Wainer Z, Tort S. Surgery for local and locally advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art. No: CD004699.
3. Detterbeck FC, Gibson CJ. Turning gray: the natural history of lung cancer over time. J Thorac Oncol. 2008; 3(7): 781-792.
4. Schipper PH, Diggs BS, Ungerleider RM, Welke KF. The influence of surgeon specialty on outcomes in general thoracic surgery: a national sample 1996 to 2005. Ann Thorac Surg. 2009;88(5):1566-1572.
5. Lüchtenborg M, Riaz SP, Coupland VH et al. High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. J Clin Oncol. 2013 Sep;31(25):3141-6.
6. Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995; 60(3):615-622.
7. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. Ann Thorac Surg. 2003;76(6):1782.
8. Vannucci F1, Gonzalez-Rivas. Is VATS lobectomy standard of care for operable non-small cell lung cancer? Lung Cancer. 2016 Oct;100:114-9.
9. Rami-Porta R, Tsuboi M, et al. Resecciones sublobares. Eur Respir J 2009; 33: 426-435
10. Schubert M., Abbas G., Pennathur A., et al. Sublobar resection for early stage lung cancer. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery 2010; 22: 22-31.
11. Wilshire CL, Louie BE, et al. Radiologic Evaluation of Small Lepidic Adenocarcinomas to Guide Decision Making in Surgical Resection. Ann Thorac Surg. 2015 Sep;100(3):979-88.
12. Yoshida J, Nagai K, Yokose T, et al. Limited resection trial for pulmonary ground-glass opacity nodules: fifty-case experience. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 129 (5): 991 – 996.
13. Koike T, Togashi K, Shirato T, et al. Limited resection for noninvasive bronchioloalveolar carcinoma diagnosed by intraoperative pathologic examination. Ann Thorac Surg. 2009; 88 (4): 1106 – 1111
14. Lardinois D, De Leyn P, Van Schil P, et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2006; 30 (5): 787-792.
15. Darling GE, Allen MS, Decker PA, et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011; 141 (3): 662 - 670.
16. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. Ann Surg. 1998; 227 (1): 138 - 144.
17. Lardinois D, Suter H, Hakki H, Rousson V, Betticher D, Ris HB. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2005;80(1):268-274.

## TRATAMIENTO RADIANTE

Se aconseja el tratamiento radiante (RT) para los estadios tempranos del CNPC:

- a) cuando no son pasibles de cirugía
- b) cuando necesitan tratamiento radiante posterior a la cirugía.

Se recomienda utilizar nuevas técnicas de tratamiento (11, 20) ya que la radioterapia 2D lleva a errores en el volumen blanco a irradiar, presenta toxicidad no medible de los tejidos sanos y permite sólo dosis radiantes totales bajas, con el consiguiente pobre control local.

### **RT Externa con técnicas 3D /IMRT**

**(Radioterapia Tridimensional Conformada) o IMRT (Radioterapia de Intensidad Modulada):**

- a. Estas metodologías son preferidas cuando se trata de EIIA ó EIIB inoperables
- b. Se utiliza como tratamiento combinado de quimio-radioterapia post cirugías que van a una reoperación y persisten como R1 ó R2 (Se define como R0: resección completa, con margen negativo; R1: Resección con remanente microscópico / margen comprometido, y R2: Resección incompleta con remanente macroscópico (11-16,20).

La dosis recomendada es: 60 - 70Gy, con fraccionamientos de 1.8Gy a 2.0Gy/día

- c. En casos de resultados post quirúrgicos R0 pN2, eventualmente podría utilizarse la radioterapia, luego de la quimioterapia adyuvante, pero esta última es el tratamiento preferente (8-11).

### **SBRT / SART**

**(Stereotactic Body Radiation Therapy / Stereotactic Ablative Radiation Therapy = Radioterapia Estereotáxica Extracraneal /Radioterapia Ablativa Extracraneal)**

#### **En enfermedad temprana**

Aproximadamente 17% de los pacientes con cáncer de pulmón se presentarán con enfermedad temprana T1 T2 N0. Estos porcentajes podrán incrementarse con la implementación de nuevos algoritmos de screening.

En las últimas dos décadas los desarrollos tecnológicos, ya sea, de delineación de blancos, manejo de movimiento, planificación conformada e imagen guiada han permitido el desarrollo y la implementación de SBRT, una estrategia que emplea dosis ablativa de radioterapia sobre el target tumoral en una a cinco fracciones.

El principio mayor de esta modalidad terapéutica es la pronunciada caída del gradiente de dosis por fuera del tumor, contribuyendo a que las estructuras normales vecinas no estén expuestas a dosis ablativas de radiación.

Estudios prospectivos fase uno y fase dos de SBRT fueron realizados para comprender eficacia y toxicidad.

El estudio fase dos de la Universidad de Indiana introdujo el concepto que la localización influye en los índices de toxicidad de estos tratamientos. Definiendo como tumores centrales aquellos que están dentro de los 2 cm el árbol traqueo-bronquial próxima (también denominada “No Fly Zone”) y que estos poseen un riesgo de toxicidad aumentado respecto a los periféricos (1-4).

El RTOG 0236 fue el primer estudio multicéntrico de estudio de tumores periféricos pulmonares con SBRT. Es un estudio fase II que entregó 54 Gy en tres fracciones, realizados entre ocho a 14 días para tumores con un diámetro máximo de 5 cm que fueron considerados no quirúrgicos por co- morbilidades.

Desde la publicación de este estudio, otros datos de trabajo prospectivos confirman el control tumoral en más del 90% a tres años para estadio temprano con enfermedad periférica y dosis biológica efectiva de 100Gy (5).

Esta modalidad terapéutica puede presentar infrecuentes, pero serias toxicidades potenciales. El daño a la pared torácica puede resultar en síntomas neurológicos, cutáneos, óseos y de tejido blandos, como así también fístulas bronquiales y esofágicas, entre otros.

Numerosos trabajos han concluido que la SBRT modifica mínimamente los test de función pulmonar y que los test basales anómalos no se correlacionan con disminución de sobrevida causa específica. Por ello, en paciente frágiles los resultados pobres de test funcionales respiratorios, no deben excluir a estos pacientes de tratamiento (6-7).

Con la evidencia acumulada en estudios prospectivo y retrospectivos la SBRT es el *estándar of care* de pacientes médicamente inoperables con enfermedad localizada temprana y periférica de cáncer de pulmón.

#### **RECOMENDACIONES BASADAS EN EVIDENCIA**

##### **a-Para pacientes con riesgo operatorios estándar estadio I**

SBRT no se recomienda como alternativa a la cirugía fuera de ensayos clínicos.

##### **b-Para paciente con riesgo operatorio alto estadio I:**

Por ejemplo, aquellos que no pueden tolerar lobectomía, pero son candidatos a una resección sublobar.

La discusión SBRT como alternativa potencial al tratamiento quirúrgico debe ser sugerida. Los pacientes deben ser informados que los resultados a más de tres años con SBRT todavía no están bien establecidos.

Un aspecto esencial respecto a la decisión de considerar SBRT en pacientes operables es que SBRT nunca ha sido adecuadamente comparada con lobectomía o resección sublobar en estudios prospectivos randomizado, por lo tanto, similitudes o diferencias en sobrevida a más de tres años no puede ser bien establecidas.

Estudios comparativos de efectividad no han mostrado diferencias de SV ni PLE entre SBRT y cirugía (8).

Por otro lado, es importante agregar que la omisión de estadificación mediastinal contribuye a una sub estadificación de 5 a 15% en los pacientes un estadio I A (9).

#### **TUMORES CENTRALES Y/O EN INTIMO PROXIMIDAD/COMPROMISO DE ESTRUCTURAS MEDIASTINALES (ARBOL BRONQUIAL, ESOFAGO, CORAZON, GRANDES VASOS Y PERICARDIO)**

SBRT dirigido a tumores centrales, debe ser realizada en 4-5 fracciones. Se deben optimizar las restricciones de dosis para realizarlo de forma segura. Para tumores centrales considerados de muy alto riesgo se sugiere radioterapia hipofraccionada usando de 6 a 15 sesiones.

El estudio RTOG 0813 fue diseñado para determinar el esquema de fraccionamiento de dosis para tumores centrales y establecer el perfil seguridad aceptable. Por otro lado, considera “tumores centrales” tanto a los que estén dentro de 2 cm de árbol traqueo-bronquial proximal como aquellos lindantes con el mediastino, pericardio o medula (10).

Hasta que haya datos más robustos sobre dosis límites, deben ser utilizadas las restricciones de este trabajo.

Para minimizar las chances de estenosis y de fístulas, el punto de máxima dosis del árbol bronquial próxima no debe exceder el 105% de la dosis de prescripción del PTV.

En ausencia de estudios randomizados que comparen SBRT y radioterapia hipofraccionada en tumores centrales, ambas son consideraras aceptables.

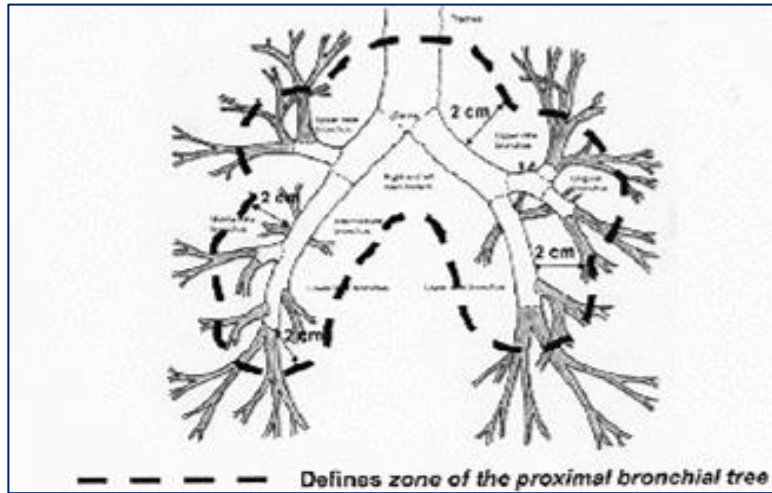


Figura 1: Definición Tumores Centrales

Figura 2: Distintas localizaciones de tumores centrales en RTOG 0813

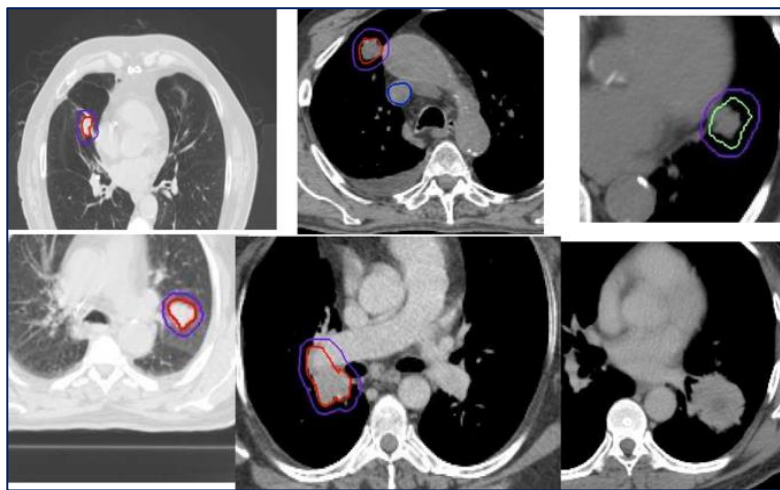
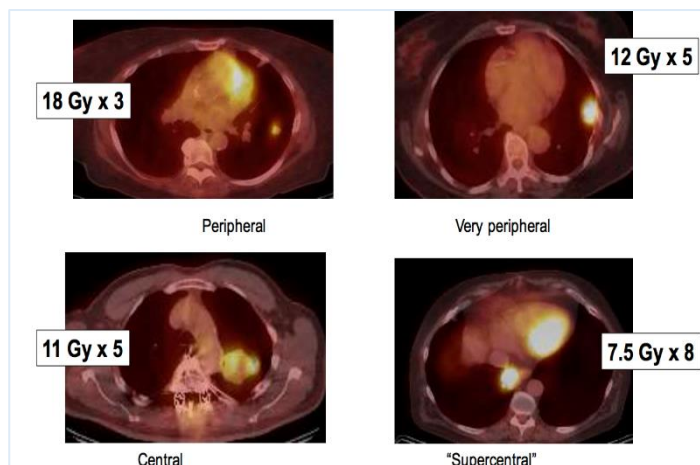
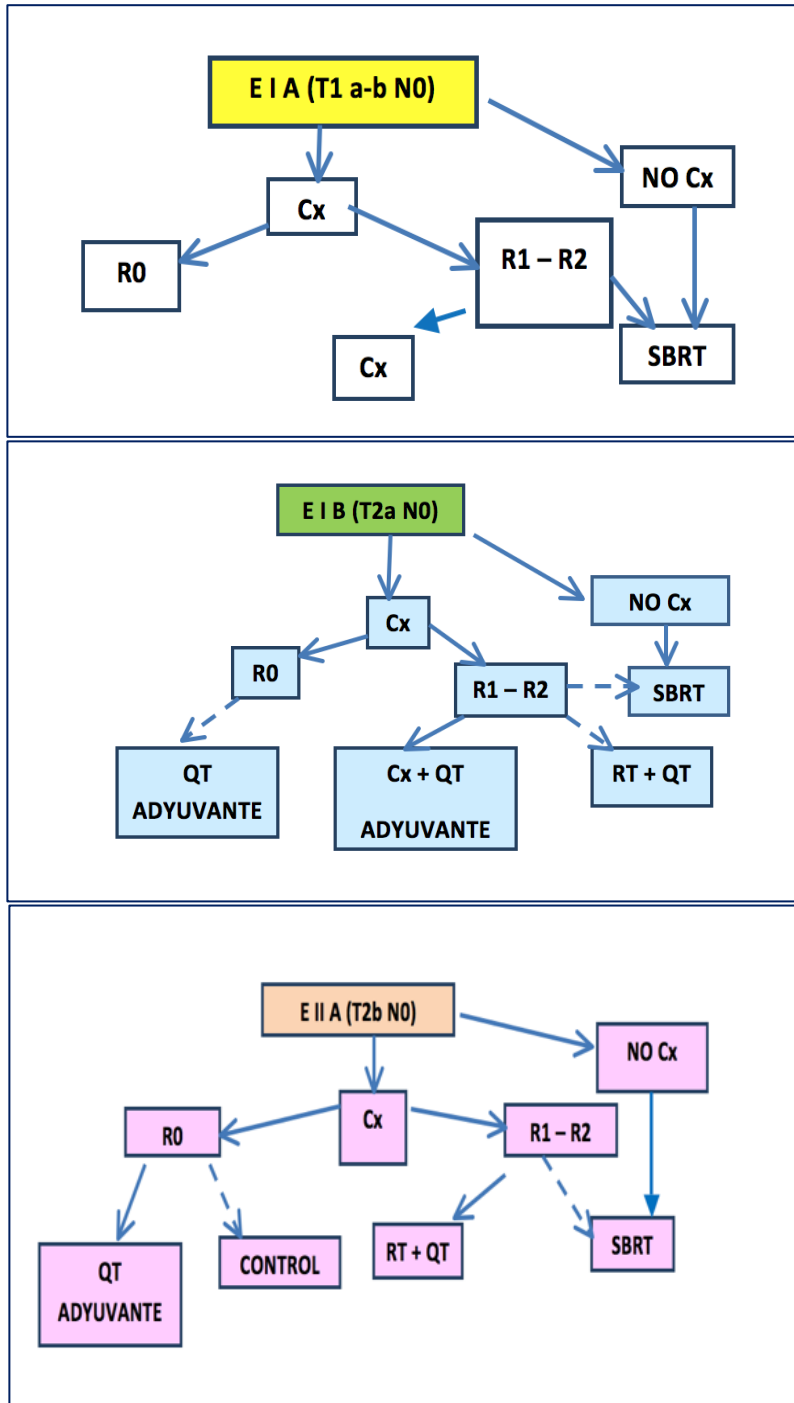


Figura 3: Dosis recomendadas para las distintas localizaciones tumorales



CPCNP ALGORITMOS GENERALES ESTADIOS TEMPRANOS



**RECOMENDACIONES CONDICIONALES PARA OTROS ESCENARIOS CLINICOS**

**Paciente con tumor mayor de 5 cm de diámetro**

Hay escasez de datos a cerca de la decisión clínica en tumores demás más de 5 cm no candidatos a resección quirúrgica. Los trabajos de RTOG 0236, 0813 y 0915 sólo incluyeron tumores menores a 5 cm (5-10-11).

Actualmente están en curso estudios que exploran SBRT en tumores voluminosos (Netherlands Cancer Institute y MSKCC) (12-13).

**Pacientes sin confirmación histológica**

Siempre que sea posible debe obtenerse biopsia previa al tratamiento con SBRT.

SBRT puede ser realizada en pacientes que rechazan biopsia, que han sido sometidos a una biopsia no diagnóstica, y porque no puede realizarse debido a riesgos prohibitivos.

Debe discutirse de forma multidisciplinaria si la lesión es radiológica o clínicamente consistente con un tumor maligno.

La mayoría de los estudios randomizado han requerido confirmación por biopsia, no obstante, trabajos prospectivos y retrospectivos no randomizados han incluido pacientes sin confirmación histológica, con excelentes resultados (11, 14, 15, 16).

**Tumores lindantes o invasores de la pared costal**

SBRT es una opción el tratamiento apropiada y debe ser ofrecida para tumores T1 y T2 lindantes con la pared torácica. Se presenta toxicidad grado I y grado II comúnmente en esta localización y resuelve con manejo conservador. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de dicha toxicidad (5-11).

SBRT puede ser utilizada en pacientes con enfermedad clínica T3 debido a invasión de la pared torácica. No hay evidencia clara sobre disminución de eficacia o toxicidad aumentada comparada con tumores lindantes o próximos a pared costal (17).

<b>DOSIS DE SBRT RECOMENDADAS</b>			
<b>SBRT Estadios Tempranos Inoperables</b>			
<b>Estadio</b>	<b>Localización</b>	<b>Dosis x Fracción</b>	<b>BED Gy<sub>10</sub></b>
<b>T1</b>	Periférico a >1cm de la parrilla costal	18 Gy x 3	<b>151</b>
<b>T2a</b>	Periférico a >1cm de la parrilla costal	20 Gy x 3	<b>180</b>
<b>T1 y T2a</b>	<b>Central ó Periférico a &lt;1cm de la parrilla costal</b>	<b>10 Gy x 5</b>	<b>100</b>

**CONCLUSIONES**

- La Cirugía es el tratamiento estándar para pacientes EI y EII. GR A
- En pacientes inoperables EI o EII (N0), el Control local es > 90 % con SRBT
- si el BED es > de 100 Gy<sub>10</sub>. Estos valores son similares a los de la Cirugía y la supervivencia también es comparable (3,17).

**Referencias (Radioterapia- SBRT)**

1. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome 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. Jul 10 2009;27(20):3290-3296.
2. McGarry RC, Papiez L, Williams M, Whitford T, Timmerman RD. Stereotactic body radiation therapy of early-stage non-small-cell lung carcinoma: phase I study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(4):1010-1015.
3. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75(3):677-682.
4. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(30):4833-4839.
5. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. JAMA. 2010;303(11):1070-1076.
6. Stanic S, Paulus R, Timmerman RD, et al. No clinically significant changes in pulmonary function following stereotactic body radiation therapy for early-stage peripheral non-small cell lung cancer: an analysis of RTOG 0236. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88(5):1092-1099.
7. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. Comprehensive analysis of pulmonary function Test (PFT) changes after stereotactic body radiotherapy (SBRT) for stage I lung cancer in medically inoperable patients. J Thorac Oncol. 2009;4(7):838-844.



8. Zheng X, Schipper M, Kidwell K, et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(3):603-611.
9. Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer.* Mar 2012;13(2):81-89.
10. Oncology. N. RTOG 0813: Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy for early stage, centrally located, non-small cell lung cancer in medically inoperable patients. <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx>
11. Videtic GM, Hu C, Singh AK, et al. A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer: NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):757-764.
12. Irradiation of Large Lung Tumors or Two or More Lung Metastases Simultaneously (VOLUMES). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01543672>.
13. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Locally-advanced Non-small Cell Lung Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01899989>
14. Inoue T, Shimizu S, Onimaru R, et al. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for small lung lesions clinically diagnosed as primary lung cancer on radiologic examination. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(3):683-687.
15. Taremi M, Hope A, Dahele M, et al. Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable lung cancer: prospective, single-center study of 108 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):967-973.
16. Takeda A, Kunieda E, Sanuki N, Aoki Y, Oku Y, Handa H. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for solitary pulmonary nodules clinically diagnosed as lung cancer with no pathological confirmation: comparison with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;77(1):77-82.
17. Xia T, Li H, Sun Q, et al. Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable Stage I/II non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(1):117-125.

#### Referencias

1. Potters L y col. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guidelines for the performance of stereo-tactic body radiation therapy. *IJROBP* 2004; 60: 1026-1032.
2. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncologica* 1997; 33: 677-683.
3. Timmerman Robert y col. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010; 303 (11): 1070-1076.
4. McGarry R, Likes L, DesRosiers C, Frost S, Williams M. Extracranial stereotactic radioablation results of a phase I study in medically inoperable stage I Non Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2003 Nov; 124 (5):1946-55.
5. Onishi H y col. Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I Non Small Cell Lung Carcinoma clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese Multi-institutional study. *Cancer* 2004 Oct 1; 101(7):1623-31.
6. Onishi y col, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for operable Stage I NSCLC: can SBRT be comparable to Surgery? *IJROBP* 16 July 2010.
7. Grills Inga y col- Outcomes after Stereotactic Lung Radiotherapy or Wedge Resection for stage I NSCLC. *JCO* 2010;928-935.
8. The Lung Cancer Study Group: Effects of postoperative mediastinal radiation therapy on complete resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *NEJM* 1986; 315:1377-1381.
9. Keller SM y col. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with complete resected stage II or IIA non-small-cell lung cancer Eastern Cooperative Oncology Group. *NEJM* 2000; 343:1217-1222.
10. Douillard JY y col. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelvive International Association (ANITA) Randomized Trial. *IJROBP* 2008; 72:695-701.
11. Pantarotto J. y col "Radiotherapy for Locally Advanced Lung Cancer: EIIIA and IIIB" Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer "The Official Reference of the IASLC" Cap.42:579-587 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.

12. Bradley JD y col. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel-carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long term results of the RTOG 9705. JCO 2005; 23: 3480-3487.
13. Feigenberg SJ y col. Phase II trial of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer. Thorac Oncol 2007; 2:287-292.
14. Albain KS y col. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery of stages IIIA (N2) and IIIB non – small – cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. J Clin Oncol 1995;13:1880-1892.
15. Albain KS y col. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) [abstract]. J Clin Oncol 2005; 23 (Suppl 16): Abstract 7014.
16. Kwong KF y col. 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; 129:1250-1257.
17. Baumen P y col. 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.
18. Petterson, N. y col. Radiation-induced rib fracture after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non small cell lung cancer: a dose and volume response analysis. Radiother Oncol 2009; 91 360-368.
19. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, et al: Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung carcinoma: Four-year results of a prospective phase II study. Int J Radiat Oncol BiolPhys 2009; 75:677-682.
20. Rosenman JG y col. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non – small cell lung cancer thecnical issues and results of a phase I/II trial. Int. J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:348-356.

#### SEGUIMIENTO DEL PACIENTE OPERADO CON INTENCIONES CURATIVAS

El seguimiento tiene como objetivos detectar recurrencias o segundos tumores primarios en pulmón y controlar los síntomas posoperatorios (Toracoalgia, parestesias, afecciones cardiacas o respiratorias).

En la bibliografía no hay acuerdo, habiendo algunos reportes a favor de seguimiento intensivo (1, 2, 3, 4) y otros en contra (5).

Se postula que hay un alto porcentaje de pacientes en los que el diagnóstico se da con la presencia de síntomas. En los asintomáticos el aumento de la supervivencia podría estar dado por sesgo de *lead-time bias* (6).

Se ha comunicado un 19% de readmisiones dentro de los 90 días, en su mayoría secundario a infecciones o a afecciones cardiacas (7).

Se recomiendan:

- consultas ambulatorias semanales durante 1 mes después del egreso,
- quincenales durante el segundo mes posterior a la cirugía
- mensuales por los siguientes 6 meses.
- A partir de allí es conveniente mantener un régimen progresivo: 2 bimestrales y luego semestrales hasta completar 2 años.
- Hasta los 10 años se recomienda 1 consulta anual.

Se sugiere **radiografía de tórax y una TC** entre el primer y tercer mes del post-operatorio para que sirva de patrón comparativo. Es conveniente repetir la TC cada 6 meses hasta los dos años de seguimiento, y luego una vez cada año.

No hay evidencia aún de la utilidad del PET ni de la RNM para pacientes asintomáticos (8).

No hay evidencia de la utilidad de la broncofibroscopía, ni de la realización sistemática de citodiagnóstico de esputos (9).

El seguimiento debe ser multidisciplinario con participación activa del cirujano de tórax, oncólogo y neumonólogo. Es fundamental insistir en la importancia de la cesación tabáquica (10). Todo el equipo

médico deben instruir a los pacientes sobre cuáles podrían ser los síntomas indicativos de recurrencia.

### Referencias

1. Pairoleiro PC, Williams DE, Bergstralh EJ. Postsurgical stage I bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:331-6.
2. Pautas en Oncología del Instituto de Oncología "Angel H. Roffo". <http://www.institutoroffo.com.ar/pautasoncologia.shtml> 2009; 115.
3. Rubins J., Unger M., Colice G. L., Follow-up and Surveillance of the Lung Cancer Patient Following Curative Intent Therapy-ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guideline (2nd Edition) *Chest* 2007; 132, 3:355S-367S.
4. Weder W, Hillinger S. Tumor surveillance after resection of lung cancer. *Ther Umsch* 2008; 65(6):315-8. Resumen en inglés del trabajo original en alemán.
5. Lamont JP, Kakuda JT, Smith D et al. Systematic postoperative radiologic follow-up in patients with non-small cell lung cancer for detecting second primary lung cancer in stage IA. *Arch Surg* 2002; 137:935-8.
6. Walsh GL, O'Connor M, Willis KM. Is follow-up of lung cancer patients after resection medically indicated and cost-effective? *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1563-72.
7. Handsy JR, Child AI, Grunkmeier GL. Hospital readmissions after pulmonary resection: prevalence: patterns and predisposing characteristics. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1855-60.
8. Takenaka D, Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Onishi Y, Matsumoto K, Matsumoto S, Yoshikawa T, Sugimura K. Integrated FDG-PET/CT vs. standard radiological examinations: comparison of capability for assessment of postoperative recurrence in non-small cell lung cancer patients. *Eur J Radiol* 2010 Jun; 74(3):458-64.
9. Virgo Ks, McKirgan LW, Caputo MCA, et al. Post treatment management options for patients with lung cancer. *Ann Surg* 1995; 222:700-10.
10. Gritz ER, Neisenbaum R, Elashoff RE, et al. Smoking behavior following diagnosis in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes Control* 1991; 2:105-112.

## TRATAMIENTO DEL CNPC EN ESTADIO III

Los pacientes diagnosticados con CPCNP poseen en 70-75% de los casos un tumor irresecable por extensión loco-regional o enfermedad avanzada. Hasta la década de los noventa, el tratamiento sintomático más comúnmente aceptado era la radioterapia paliativa. En este grupo de pacientes es especialmente importante trabajar desde el inicio oncólogos, cirujanos de tórax, neumonólogos y radioterapeutas juntos, tomar decisiones en forma conjunta, si es posible reunidos en ateneos con una visión multidisciplinaria, estableciendo la mejor estrategia de tratamiento para cada paciente.

### Quimioradioterapia

Varios estudios realizados en los últimos 20 años han establecido que realizar tratamiento combinado de quimioterapia más radioterapia prolonga la supervivencia versus radioterapia sola (1,2).

Dos meta-análisis han comparado tratamientos de quimioradioterapia versus radioterapia sola en CPNCP (3,4).

**Rolland**, en 2007, realizó un meta-análisis, incluyendo 3839 pacientes enrolados en 22 estudios clínicos donde se comparaban quimioradioterapia vs radioterapia sola. Reportó un beneficio absoluto en supervivencia de 2.6% a los 3 años (p: 0.0001), con un HR de 0.88 (Intervalo de Confianza IC95% 0.92-0.94) a favor de la rama combinada. Al agregar 16 estudios con 2910 pacientes adicionales, el beneficio en supervivencia se incrementó a 3.2% a los 3 años (p: 0.0008), siempre a favor de la rama de quimioradioterapia.

### ¿Modalidad secuencial o concurrente? (3)

Aquellos pacientes que realizaron quimioradioterapia concurrente tuvieron un beneficio absoluto en supervivencia del 6.6% a los 3 años (HR: 0.83; IC95%0.73-0.94) versus la modalidad secuencial, de acuerdo al meta-análisis presentado por Aupérin en 2010 sobre 1199 pacientes incluidos en 6

estudios. También demostraron mayor toxicidad en la modalidad concurrente, siendo la toxicidad más frecuente la esofagitis (Riesgo relativo: 5.7; IC95% 3.5-9.5;  $p < 0.0001$ ) (4).

Aunque la quimiorradioterapia concurrente está actualmente aceptada como tratamiento estándar en CPNCP estadio III irresecable, la secuencia óptima y la elección del régimen de quimioterapia todavía es controversial.

### **Esquemas de quimioterapia**

Existen muchos estudios al respecto, la combinación de Cisplatino con Etopósido tiene varios estudios fase II realizados por el Grupo Oncológico del sudoeste (Southwest Oncology Group-SWOG).

- En el **SWOG8805**, los pacientes reciben 2 ciclos de Cisplatino/Etopósido en forma concurrente con radioterapia (45Gy). Las tasas de respuesta fueron del 59% y de enfermedad estable del 29% (5).
- El **SWOG** realiza luego el estudio **9019** donde explora el rol de realizar en forma concurrente quimiorradioterapia con el esquema Cisplatino/Etopósido y 61Gy de radioterapia; y completar luego con 2 ciclos más del mismo esquema en pacientes con EIIIB. La mediana de supervivencia fue de 15 meses (95%IC: 10-22) y 17% de tasa de supervivencia a los 3 años (6).
- En el estudio fase II, **SWOG9504**, al esquema del SWOG9019 le agregan 3 ciclos de quimioterapia de consolidación con Docetaxel. Aquí llegaron a una mediana de supervivencia global de 26 meses y una tasa de supervivencia a los 3 años del 17% (7).

Pero estos resultados no pudieron luego ser reproducidos en un estudio de **Hanna y colaboradores**, y además se demostró una alta tasa de efectos adversos (8).

Debido a estos resultados, no queda aclarado el beneficio del uso de Docetaxel como consolidación, y por lo tanto no es estándar.

- Un estudio Fase II realizado por la **CALGB**, combinó el Cisplatino con Paclitaxel, Vinorelbine o Gemcitabine. Las medianas de supervivencia global fueron 14, 18 y 17 meses respectivamente, y las tasas de supervivencia a los 3 años: 19%, 20% y 20%, similares al control histórico (9).
- Un estudio presentado por **Yamamoto** en el año 2010 (WJTOG0105), de 456 pacientes, demostró similar eficacia, pero una menor tasa estadísticamente significativa de toxicidad hematológica y no hematológica con Carboplatino /Paclitaxel semanal, versus Cisplatino /Vindesina /Mitomicina cada 28 días y Cisplatino/Docetaxel semanal, obteniendo una mediana de supervivencia de 22 meses (10).

Estos estudios demostraron que las drogas de tercera generación de quimioterapia, en combinación con radioterapia, resultaron tan buenas como las de segunda generación, con una mejor tolerancia.

- Se han realizado estudios con diferentes modos de administrar Carboplatino /Paclitaxel, para poder encontrar la secuencia y dosis más eficaz y mejor tolerada, con menor esofagitis (11,12).

Existen pocos datos respecto al tratamiento más apropiado para pacientes con enfermedad localmente avanzada con mal performance estatus y/o edad avanzada.

- Un estudio fase II, presentado por Giorgio, fue realizado en pacientes con edades entre 70 y 76 años, *performance status* 0- 1, los cuales recibieron inducción con Carboplatino (AUC5) /Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>) seguido de Radioterapia (65Gy) con aplicación de quimioterapia concurrente (Carboplatino /Paclitaxel). La mediana del tiempo de supervivencia fue de 15 meses (95%IC: 4.2-52.1) y 20% la tasa de supervivencia a 3 años, con toxicidades similares a las reportadas en los demás estudios (20% de esofagitis Grado 3).
- El tratamiento en pacientes con pobre *performance status* ( $\geq 2$ ) no es claro. Debido a la alta tasa de toxicidad que presenta el tratamiento combinado, la radioterapia sola o el tratamiento secuencial, es una opción para estos pacientes.

### **Referencias**

1. Dillman RO, Seagren SL, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation vs radiation alone in stage III NSCLC. 1990
2. Sause W, et al. Final results of Phase III Trial in regionally advanced unresectable NSCLC: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 2000; 117(2); 358-64.

3. Rolland E, Le Chevalier T, Aupérin A, et al. Sequential radio-chemotherapy (RT-CT) versus radiotherapy alone (RT) and concomitant RT-CT versus RT alone in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): two meta-analyses using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs): A1-04. *J Thorac Oncol* 2007; 2:S309-S310.
4. Auperin A, Le Pechoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, Belderbos J, Clamon G, Ulluin HC, Paulus R, Yamanaka T, Bozonnat MC, Uitterhoeve A, Wang X, Stewart L, Arriagada R, Burdett S, Pigno . Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; ; 28(13):2181-90. Epub 2010 Mar 29.
5. Albain KS, Rush VW, et al. Concurrent Cisplatin/Etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB NSCLC: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13(8):1880-92.
6. Albain KS, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB NSCLC: a Southwest Oncology Group phase II, SWOG9019. *J Clin Oncol* 2002; 20(16): 3454-60.
7. Gandara DR, Chansly K, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB NSCLC: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* 2003; 21(10): 2004-10.
8. Hanna N, Neubauer M, et al. Phase III study of Cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III NSCLC: the Hoosier Oncology Group and US Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26(35): 5755-60. Epub 2008 Nov 10.
9. Vokes EE, Emdon JE, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB NSCLC: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol* 2002; 20(20): 4191-8.
10. Satouchi M, Yamamoto N, Chiba Y, et al. Randomized, phase III study of mitomycin/vindesine/cisplatin (MVP) versus weekly irinotecan/carboplatin (IC) or weekly paclitaxel/carboplatin (PC) with concurrent thoracic radiotherapy (TRT) for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): WJTOG0105. Program and abstracts of the 45th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 29 - June 2, 2009; Orlando, Florida. Abstract 7504.
11. Belani CP, Choy H, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced NSCLC: a randomized phase II. *locally advanced multimodality protocol*. 2005.
12. Movsas B, Scott C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced NSCLC patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2145-54.

### **Quimioterapia asociada a cirugía**

#### **Neoadyuvancia**

Varios estudios fase II sugieren que la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía en pacientes en EIIIA puede ofrecer una mejor resecabilidad del tumor con una aceptable morbilidad y mortalidad quirúrgica con una mejor supervivencia en éstos pacientes con relación a aquellos que han recibido una sola modalidad terapéutica. (1, 2, 7-10).

- **Rosell** (3,4) realizó un estudio randomizado comparando quimioterapia (Mitomicina/Ifosfamida/Cisplatino) seguida de cirugía versus cirugía sola. Se incluyeron 60 pacientes. Todos los pacientes recibieron radioterapia mediastinal luego de la cirugía. Un análisis intermedio realizado a los dos años dio por terminado el estudio debido a la mayor supervivencia a favor del tratamiento combinado. La supervivencia a cinco años fue de 17% versus 0%. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 22 meses versus 10 meses a favor de la rama con quimioterapia. Al realizar un análisis retrospectivo teniendo en cuenta factores de pronóstico biológicos se observó un desbalance negativo en la rama con cirugía sola.
- **Roth** (5,6) realizó un estudio randomizado en pacientes con estadio IIIA. Los pacientes recibieron quimioterapia previo a la cirugía con cisplatino, ciclofosfamida y VP16, o cirugía sola. Los respondedores recibían tres ciclos más luego de cirugía en caso de resección completa y los pacientes con lesión irresecable o resección incompleta podían recibir radioterapia. Se incluyeron 60 pacientes con una supervivencia a los tres años de 56% en la rama combinada versus 15% en la de cirugía sola. La mediana del tiempo de supervivencia fue de 64 meses en la rama combinada y 11 meses en la rama control, altamente significativa. Pero luego de 82 meses de seguimiento, las medianas del tiempo de supervivencia fueron 21 meses vs 14 meses, con una diferencia significativa marginal a favor de la rama con quimioterapia.

Hay evidencias que el 60-75% de los pacientes van a responder a éstos regímenes de inducción, pero los no respondedores, no deberían ser operados.

- **Bueno** (11) enfatizó la importancia de la permanencia de enfermedad residual ganglionar luego la neoadyuvancia en estadio IIIA. En su estudio, los pacientes con prolongada supervivencia fueron estratificados de acuerdo al estado ganglionar posterior a la neoadyuvancia y cirugía. Encontró que un 28% de los pacientes disminuyeron su estadio inicial. Aquellos pacientes en quienes se obtuvo una respuesta completa patológica ganglionar (NO), tuvieron una supervivencia del 35.8% a los 5 años. Aquellos pacientes que presentaban enfermedad residual ganglionar en el momento de la cirugía, obtuvieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 9%.

Este, y otros estudios sugieren que la resección quirúrgica no debe ser realizada en aquellos pacientes que presentan ganglios mediastinales positivos luego de la neoadyuvancia.

Si después de la toracotomía y resección en el estadio IIIA se encuentra enfermedad residual ganglionar o se realizó resección incompleta del tumor primario, deberá realizarse radioterapia local para mejorar el control local.

### Impacto de la neoadyuvancia en la morbilidad o mortalidad en la posterior resección pulmonar

Varios estudios demuestran que en las cirugías realizadas por cirujanos de tórax especializados, luego de neoadyuvancia no hay aumento de complicaciones perioperatorias (12-16).

En estos últimos años por lo menos 5 estudios randomizados han explorado el problema de realizar neoadyuvancia: el Southwest Oncology Trial S9900 (17), el European Intergroup Trial MRC-LU22-EORTC-08012-NVALT-2 (18), el estudio ChES.Trial, de Scagliotti (19), el estudio NATCH del grupo español.

Estos estudios dan positivos a favor de la neoadyuvancia pero no tienen peso estadístico para confirmar una diferencia significativa ya que fueron cerrados prematuramente al ser publicados los resultados de los estudios de adyuvancia.

Se presentaron 3 meta-análisis evaluando estudios que comparan quimioterapia neoadyuvante más cirugía versus cirugía sola.

- **Berghmans** evaluó 590 pacientes de 6 estudios, con un HR 0.69 a favor de la neoadyuvancia.
- **Burdett** evaluó 7 estudios presentados entre 1990 al 2005, con un total de 988 pacientes. Encontraron un HR de 0.82 (0.69-0.97) a favor de la neoadyuvancia, con un beneficio absoluto en la supervivencia del 6% a los 5 años.
- Además se observó un aumento del beneficio en la supervivencia de acuerdo al estadio, siendo mayor al aumentar el estadio.
- **Gilligan** evaluó los estudios presentados por Burdett y los reunió a los resultados del estudio del Intergroup Europeo, con lo cual el HR pasó a ser de 0.87, con una pérdida de la significancia estadística.

### En resumen:

1. Los datos actuales nos indican una tendencia a favor de la terapia neoadyuvante, pero hay que tener en cuenta que los estudios individuales no encontraron beneficio estadísticamente significativo.
2. Los datos de las revisiones sistemáticas mostraron una diferencia en supervivencia significativa a favor de la neoadyuvancia. El Hazard Ratio obtenido es similar al obtenido en los meta-análisis de adyuvancia. Pero en los estudios de adyuvancia contamos con mayor número de pacientes, y los pacientes presentan estadificación patológica, realizada con certeza luego de la cirugía.
3. La quimioterapia neoadyuvante resulta en un *downstaging* clínico en alrededor del 40-60% de los pacientes, con una tasa de respuesta completa patológica entre 5-10%.
4. Los pacientes en esquemas de neoadyuvancia tuvieron mejor *compliance* que los de adyuvancia: más del 90% de ellos completó los ciclos propuestos de quimioterapia a diferencia de los que realizaron adyuvancia que lo hicieron solamente en el 45 a 60% de los casos.

### Combinación de las tres modalidades

- El tratamiento de radio-quimioterapia de inducción, especialmente en los estadios IIIA, aumenta el índice de reseabilidad de estos tumores, pero no está claro cómo puede influir esto en la supervivencia de este grupo de pacientes.
- El estudio del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) observó que el sitio de progresión de la enfermedad más frecuente era a nivel local, lo cual justificaría la asociación de radioterapia a la quimioterapia de inducción en este grupo de pacientes (20).
- Varios estudios fase II que utilizaron la asociación de radio-quimioterapia de inducción con dosis de radioterapia entre 40 a 45 Gy mostraron que en el 60-80% pudieron ser resecados completamente, y tuvieron una supervivencia a 3 años del 25% al 30% (21, 22, 23, 24).
- El estudio de RTOG 89-01 comparó quimioterapia de inducción seguida de cirugía o radioterapia torácica y no mostró diferencias en control de la enfermedad y supervivencia en favor de alguna de las dos modalidades (25).
- El estudio fase III del Intergroup 0139 (26), randomizó 492 pacientes con EIIIA-N2 documentado. Los pacientes recibían quimioradioterapia concurrente (2 ciclos de quimioterapia con cisplatino /etopósido más 45 Gy de radioterapia), seguida de cirugía o la misma quimioradioterapia pero completando una dosis de 61Gy de radioterapia, y consolidación en las dos ramas con el mismo esquema de quimioterapia. No mejoró la supervivencia global, pero la supervivencia libre de progresión fue mejor, y fue menor la tasa de recaídas locales.
- Las tasas de morbilidad y mortalidad son mayores en las ramas con cirugía. Esto no significa que no sea factible realizar cirugía o que sea inferior a radioterapia, en pacientes EIIIA-N2 irresecables luego de terapia de inducción, dependiendo siempre de subgrupos. En ausencia de más evidencia, cada institución debe evaluar de acuerdo a sus expertos la modalidad que puede resultar mejor para el paciente.
- El rol de la cirugía en aquellos pacientes con N2 (estadio III A) confirmado por mediastinoscopia no está claro.

#### **TRATAMIENTO RADIANTE EN ESTADÍOS LOCO-REGIONAL AVANZADOS**

Ver Anexo 2: a) Generalidades del Tratamiento Radiante, Técnicas y Dosis Recomendadas para RT 3D e IMRT y b) Generalidades del Tratamiento Radiante, Indicaciones

#### **EIII IMPREVISTO POST Cirugía (1)**

El Tratamiento indicado es la QT adyuvante en caso de:

- a. R0 no estaría indicada la RT, salvo en casos de dudas y de indicarse la RT debe comenzar finalizada la QT adyuvante para poder aplicar la misma a dosis plenas.
- b. No está aconsejado el tratamiento QT+RT concomitante adyuvante.
- c. El protocolo Lung ART está evaluando este esquema terapéutico adyuvante: Cx+ QT adyuvante vs Cx + QT adyuvante + RT 54Gy secuencial (2).
- d. R1 – R2 en estas situaciones puede evaluarse la RT secuencial a la QT adyuvante o incluso la QT+RT concomitante, pero no hay resultados estadísticos que avalen esta última conducta. (3-5)

#### **E III A N2 POTENCIALMENTE RESECABLE**

- a. El tratamiento de QT +RT Concomitante Definitivo es el considerado tratamiento estándar. (6)
- b. En situaciones especiales de tumores muy voluminosos puede indicarse QT de inducción para reducir la masa tumoral y luego realizar la QT + RT concomitante definitiva, con menos radiotoxicidad por la reducción del volumen a irradiar
- c. QT + RT concomitante neoadyuvante seguida de Cx. Es un tratamiento con resultados aceptables cuando es seguido por una lobectomía, debe evitarse la neumonectomía por aumento de la mortalidad. (7-17) postoperatoria, especialmente si se trata de la neumonectomía derecha
- d. QT neoadyuvante y luego evaluar la Cx. (18-24)

Los resultados con estas diferentes modalidades de tratamiento tienen similares valores de PFS y OS. Se ha evaluado (Protocolo SAKK): QT inducción + Cx vs QT inducción + RT secuencial – 4 semanas – Cx. Con resultados similares en PFS y OS (25,26).



### E III A-B TUMORES CENTRALES PASIBLES DE CIRUGÍA

#### T3 N2 (E III A NO "BULKY") – T4 NO -1 (E III A)

- a. QT + RT Concomitante de inducción – 4 semanas – Cx (21,28)
  - b. QT + RT Concomitante Adaptativa – Boost QT + RT Concomitante definitiva [ESPATUE] (9,27)
- No hay diferencias entre a) y b) en los valores de PFS y OS*

#### TUMORES DEL VERTICE PULMONAR – PANCOAST (39)

- a. QT + RT Concomitante Neoadyuvante ("Inducción") – 4sem – Cx – QT "Adyuvante" 2 ciclos
- b. Post Cx – R1-R2: PORT
- c. QT + RT Concomitante Neoadyuvante ("Inducción") - QT + RT Concomitante Definitiva
- d. Pacientes no pasibles de QT+RT Concomitante: RT Inducción - Cx
- e. Pacientes Inoperables y/o Irreseables: QT + RT Concomitante Definitiva

### E III A "BULKY" IRRESEABLES – E III B (6,7,18,29,30)

- a. QT + RT Concomitante Definitiva, es el tratamiento estándar
- b. En pacientes que no toleren el tratamiento de QT + RT Concomitante puede indicarse QT + RT Secuencial Definitivo, este tratamiento tiene valores de OS inferiores al QT + RT Concomitante
- c. QT Inducción + RT Secuencial Acelerada (INDAR). (31-34)
- d. T 1-3 N3 QT + RT Inducción y evaluación en 2 brazos (ESPATUE): Boost QT+RT adaptativa concomitante definitiva hasta 65-71 Gy
- e. Cx.

*Se obtuvieron iguales resultados para OS y DFS (9,27).*

### ESPECIFICACIONES DE LOS TRATAMIENTOS RADIANTES

#### CPNCP E III

#### Tratamiento de QT + RT concomitante o secuencial

- a. QT+ RT Concomitante: con fraccionamiento estándar 1.8-2Gy x Fx/d; dosis total 60-66Gy en 30-33 días (7,35-37)

Los tratamientos Acelerados no son práctica estándar en QT+RT Concomitante Hay que evitar la prolongación del tratamiento más allá de 7 semanas (33)

- b. QT + RT Secuencial: Este tipo de tratamiento sería para pacientes no pasibles del tratamiento QT+RT Concomitante.

En estos casos, si puede intentarse un fraccionamiento Acelerado 66Gy en 2.75Gy x Fx/d (24Fx), que tendría mejores valores en OS.

De acuerdo a meta-análisis de Oxford: evidencia sobre 25 trabajos que los pacientes no candidatos a tratamientos sistémicos por edad o bajo PS se benefician con esquemas hiper o hipofraccionados al igual que los esquemas secuenciales (31,40).

#### RT preoperatoria. Dosis total estándar

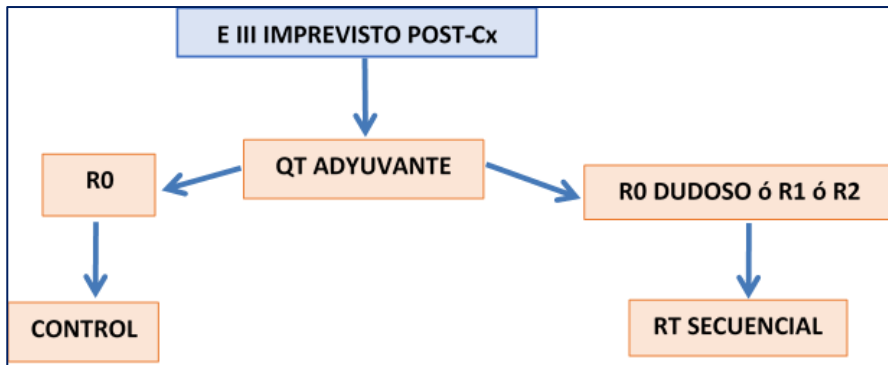
- a. 40 - 50 Gy -2Gy x Fx en tratamiento Concomitante
- b. 40 - 45 Gy tratamiento Acelerado (1.5 Gy -2 Fx/d) en tratamiento Definitivo o Secuencial post QT.
- c. El uso de mayores dosis en RT Preoperatoria (60-63Gy) no está estandarizado, solo se utilizaría dentro de protocolos.

#### Extensión de la RT mediastinal

- a. No se recomienda la RT Electiva mediastinal en protocolos de QT + RT Concomitante. (38)
- b. Es conveniente la RT Selectiva de los grupos ganglionares afectados
- c. En casos de extensión "Bulky" determinada por PET se podría evaluar la RT Electiva mediastinal
- d. En caso de extensión limitada "Light Bulky" conviene evaluar la RT mediastinal Electiva Selectiva ("Selective Elective") de los grupos ganglionares



RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL ESTADÍO III



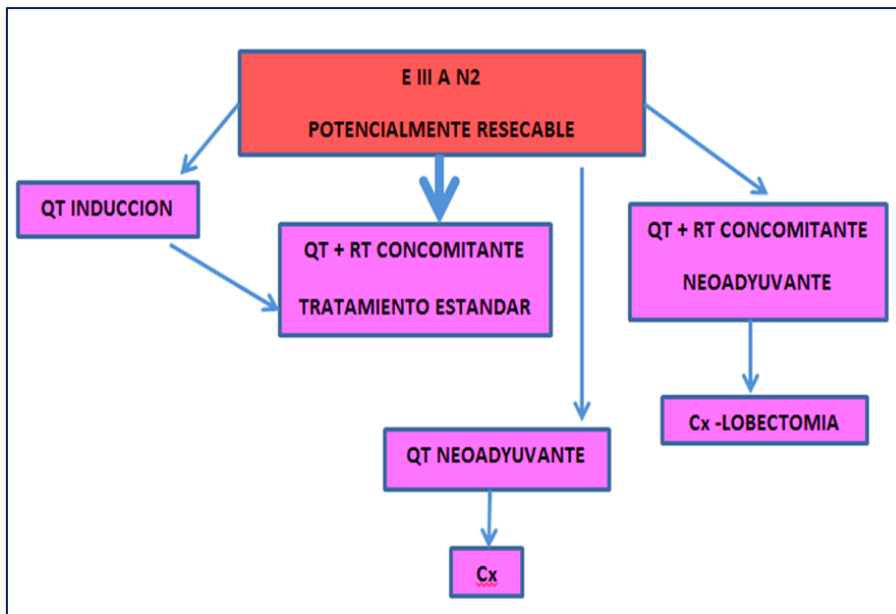
**Radioterapia**

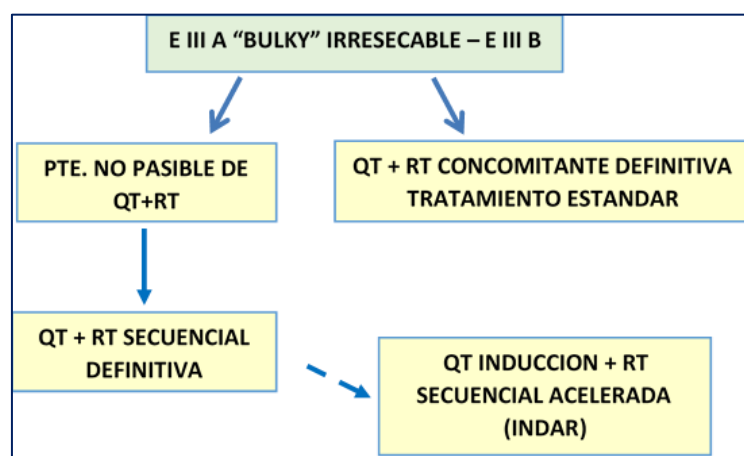
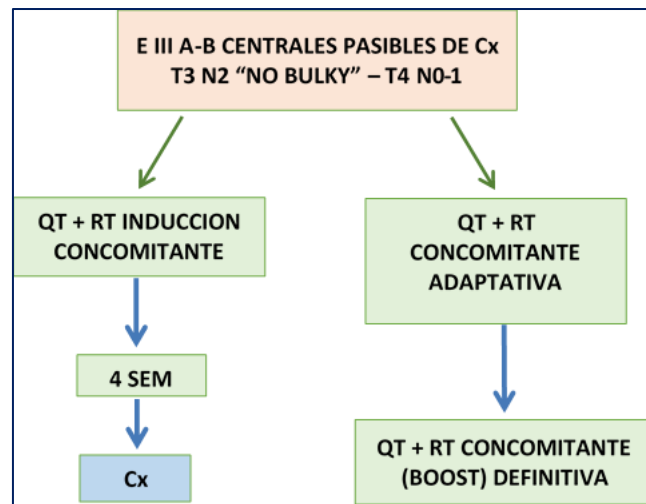
1. CPNCP localmente avanzado irresecable: la radioterapia debe ser incluida como una parte del tratamiento. GR A
2. La selección de pacientes para radioterapia torácica definitiva con intento curativo debe incluir:
  - *performance status* 0,1,2
  - función pulmonar adecuada
  - enfermedad confinada al tórax
  - excluye derrame pleural maligno

**Quimioterapia**

1. Quimioterapia en asociación con radioterapia torácica definitiva es apropiada para pacientes con CPNCP localmente avanzado irresecable en buen *performance status*. GR A
2. Quimioterapia asociada a radioterapia prolonga la supervivencia sobre la radioterapia sola. Es apropiado para pacientes con *performance status* 0-1. GR A
3. La quimioterapia debe contener platino

ALGORITMOS GENERALES E III





**RT E III Referencias**

1. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552–3559
2. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data. *Oncologist* 2011; 16: 672–681.
3. Douillard JY, Rosell R, De Lena M 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.
4. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG 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. Keller SM, Adak S, Wagner H et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1217–1222.
2. Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386.
3. Curran WJ, Jr, Paulus R, Langer CJ 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: 1452–1460.
4. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G et al. Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 622–634.
5. Eberhardt WE, Gauler TC, LePechoux C et al. 10-year long-term survival (LTS) of induction chemotherapy with three cycles cisplatin/paclitaxel followed by concurrent chemoradiation cisplatin/etoposide/45 Gy (1.5 Gy bid) plus surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC)-a multicenter phase-II trial (CISTAXOL). *Lung Cancer* 2013; 82: 83–89.

6. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, III et al. Concurrent cisplatin etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3454–3460.
7. Stamatis G, Eberhardt W, Stüben G et al. Preoperative chemoradiotherapy and surgery for selected non-small-cell lung cancer IIIB subgroups: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1144–1149.
12. Stupp R, Mayer M, Kann R et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy followed by surgery in selected patients with stage IIIB non-small-cell lung cancer: a multicentre phase II trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 785–793.
13. Friedel G, Budach W, Dippon J et al. Phase II trial of a trimodality regimen for stage III non-small-cell lung cancer using chemotherapy as induction treatment with concurrent hyperfractionated chemoradiation with carboplatin and paclitaxel followed by subsequent resection: a single-center study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 942–948.
14. Kim AW, Liptay MJ, Bonomi P et al. Neoadjuvant chemoradiation for clinically advanced non-small cell lung cancer: an analysis of 233 patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 233–241; discussion 241–243.
15. Seder CW, Allen MS, Cassivi SD et al. Stage IIIA non-small cell lung cancer: morbidity and mortality of three distinct multimodality regimens. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1708–1716.
16. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomized trial in stage III non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 636–648.
17. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T et al. A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA non-small cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer* 2012; 118: 6126–6135.
18. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450.
19. Roth JA, Fossella F, Komaki R et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 673–680.
20. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 153–158.
21. Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 1998; 21: 1–6.
22. Rosell R, Gómez-Codina J, Camps C et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26: 7–14.
23. Scagliotti GV, Pastorino U, Vansteenkiste JF et al. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 172–178.
24. Lorent N, De Leyn P, Lievens Y et al. Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small-cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Ann Oncol* 2004; 15: 1645–1653.
25. Pless M, Stupp R, Rls H-B. Neoadjuvant chemotherapy with or without preoperative irradiation in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC): a Annals of Oncology randomized phase III trial by the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK trial 16/00). *J Clin Oncol* 2013; 31(suppl): abstr 7503.
26. Pless M, Stupp R, Ris H et al. Final results of the SAKK 16/00 trial: a randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemoradiation to chemotherapy alone in stage IIIA/N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2014; 25(suppl. 4):iv417.
27. Eberhardt W, Gauler T, Pöttgen C et al. Phase III study of surgery versus definitive concurrent hemoradiotherapy boost in patients with operable (OP+) stage IIIA (N2)/selected IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC) following induction chemotherapy and concurrent CRTx (ESPAUE). *J Clin Oncol* 2014; 32(5ssuppl): abstr 7510.
28. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr et al. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition). *Chest* 2007; 132(Suppl 3): 243S–265S.
29. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692–2699.
30. 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.
31. Reymen B, van Baardwijk A, Wanders R et al. Long-term survival of stage T4N0-1 and single station IIIA-N2 NSCLC patients treated with definitive chemoradiotherapy using individualised isotoxic accelerated radiotherapy (INDAR). *Radiother Oncol* 2014; 110: 482–487.
32. Salama JK, Vokes EE. New radiotherapy and chemoradiotherapy approaches for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1029–1038.

33. Mauguen A, Le Pécoux C, Saunders MI et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2788–2797.
34. Saunders M, Dische S, Barrett A et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. CHART Steering Committee. *Lancet* 1997; 350: 161–165.
35. Fournel P, Robinet G, Thomas P et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5910–5917
36. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer* 2004; 46: 87–98.
37. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Barnabo N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 6: CD002140.
38. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 335–342.
39. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313–318.
40. Ramroth J, et al. University of Oxford. Dose and Fractionation in Radiation Therapy of Curative Intent for NSCLC: Meta-Analysis of Randomized Trials. *IJROBP* 2016; vol. 96, n° 4. 736-747
41. Evans W.K. et al. Cost of combined modality interventions for stage III NSCLC. *JCO* 1997; 15:3038-3048.

### **Quimioterapia adyuvante**

Existe un grupo de pacientes que aún con CPNCP completamente resecaos que presentan recaída de la enfermedad a distancia. Desde los años '60 se realizaron estudios con quimioterapia postoperatoria con el intento de mejorar la supervivencia libre de enfermedad.

- El Grupo cooperativo de CPNCP presentó un meta- análisis sobre 52 estudios randomizados.
- En base a 5 de estos trials en que se usó quimioterapia con alquilantes, el riesgo relativo (RR) de muertes fue superior en la rama que agregó quimioterapia que la de cirugía solamente. El análisis de los grupos que utilizaron Cisplatino (en 8 estudios) mostraron una reducción en riesgo de muerte de 13% (p=0.08). Esto significa una ganancia en la supervivencia a 2 años del 3% y del 5% a 5 años con 95% IC entre 1% de detrimento y 10% de beneficio.
- Otro grupo (Feld, *JNatlCancer INS*, 1993) con CAP postoperatorio no demostró diferencias en tiempo a las recurrencias ni supervivencia.
- Nuranen et al (*JCO*, 1992), efectuaron un estudio randomizado en pacientes con tumores T1-T3 N0 que consistió en 6 ciclos de CAP versus control. El período de seguimiento se extendió a 10 años. Se evidenció una supervivencia mayor en los pacientes tratados con quimioterapia (61% vs 48%, p=0.05). El tiempo libre de recaída favoreció también el uso de la quimioterapia 69% vs 48% (p=0.01). Este estudio fue criticado por tener un desbalance entre las dos ramas en el número de neumectomías.
- El estudio ALPI evaluó en forma prospectiva un esquema de MVP con 3 ciclos de quimioterapia postoperatoria. Con 1209 pacientes evaluados con estadios I a IIIa, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión y global.
- Un estudio realizado por el Grupo Cooperativo del Este (ECOG 3590), con 488 pacientes con estadio II y IIIa evaluaron el posible beneficio de 4 ciclos de cisplatino/ etopósido versus control. No se observó beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y global entre los dos grupos de pacientes.
- La experiencia japonesa utilizando UFT (combinación de tegafur 1:4 uracilo) como quimioterapia postoperatoria en pacientes con resecciones completas de adenocarcinomas de pulmón en estadio I, demostró beneficio a favor del tratamiento adyuvante. Las características de los 999 pacientes enrolados eran: 73% con tumores T1, 48% hombres.

Los pacientes asignados a UFT recibieron 250 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 2 años. Con una mediana de seguimiento de 70 meses se observó un 87.9% y 85.4% de supervivencia global a 5 años, para los pacientes que recibieron UFT y los controles, respectivamente. Sin embargo, un análisis de subgrupo demostró que el beneficio observado se limitó exclusivamente a los pacientes con tumores T2N0 (84.9% vs 73.5%, respectivamente p= 0.005).

- El IALT presentó los resultados de un estudio con 1867 pacientes, incluyendo estadíos I a III (pI: 36%, pII: 25%, pIII: 39%), evaluando el rol de la quimioterapia postoperatoria. Al no haber consenso sobre una combinación específica de drogas, cada centro decidió el tratamiento adyuvante (quimioterápico y radiante) a utilizar. El estudio no fue patrocinado por la industria farmacéutica. Los pacientes fueron randomizados a quimioterapia post-operatoria 3-4 ciclos u observación luego de ser operados con intento curativo de cáncer de pulmón. Los esquemas de tratamiento incluyeron cisplatino + etopósido (56%), cisplatino/ vinorelbine (23%), cisplatino vinblastina o vindesina.

Con una mediana de seguimiento de 60 meses se obtuvo un 5% de beneficio absoluto en supervivencia libre de enfermedad y 4.1% de beneficio absoluto en supervivencia en favor de la quimioterapia adyuvante.

- En Mayo de 2008 Le Chevalier, publicó una actualización de los datos del estudio IALT con un seguimiento de 7.5 años, en el cual se perdió significación estadística con HR=0.91 p=0.10.
- Posteriormente en el año 2004, Strauss publicó trabajo con 344 pacientes resecaados, Estadío IB, los cuales fueron randomizados a Paclitaxel+Carboplatino x 4 ciclos vs Observación, no demostrando beneficio en la supervivencia. Sin embargo el análisis retrospectivo de subgrupo mostró beneficio estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes con tumores mayores o iguales a los 4 cm. Un año más tarde, en el 2005 el NCI-Canadá publica el JBR.10, estudio que randomizó 480 pacientes con estadío IB y II (45% Est. II) a Vinorelbine + Cisplatino x 4 ciclos, demostrando un importante beneficio en Supervivencia a 5 años de 69 % vs 54 %, HR=0.7 p= 0.009.
- Una actualización de datos realizada por Vincent MD. en el 2009 con un seguimiento > 9 años, revalidó el beneficio en supervivencia de 94 vs 72 meses para la rama tratada p= 0.04 principalmente en aquellos pacientes con N positivos y tumores > 4 cm.
- Otro estudio publicado por Duilliard (ANITA) demostró beneficio en supervivencia global de 65.7 % vs. 43.7 % HR= 0.80 (0.66-0.96) p= 0.017 para un grupo de 840 pacientes resecaados (Estadío I 36 %, II 34 %, III 39 %) tratados con Vinorelbine + Cisplatino x 4 vs observación respectivamente, con un seguimiento > 70 meses.
- En el año 2008 Pignon JP. Publicó en JCO un meta análisis (LACE) que analizó 5 trials randomizados con un total de 4584 pacientes, seguimiento medio de 5.1 años, y un beneficio absoluto del 5 % a los 5 años. Al analizar los resultados en subgrupos según el estadío, se demostró beneficio claro en los estadíos II y III, no así en los estadíos IB y IA, con resultados detrimentales para este último.

#### RECOMENDACIONES PARA QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

##### ESTADIO I A, IB < 4 cm:

No hay evidencias que demuestren el beneficio de la quimioterapia adyuvante.

##### ESTADIO IB > 4 cm:

Se puede considerar el uso de quimioterapia adyuvante según el resultado de análisis de subgrupos retrospectivos JBR.10, CALGB 9633.

##### ESTADIO II y III DE CARCINOMA DE PULMÓN NO CELULAS PEQUEÑAS.

Se recomienda el uso de QT adyuvante con Nivel de evidencia: GR A

Los regímenes con los cuales ha sido publicada la evidencia son regímenes basados en platino con el agregado de vinorelbine, etopósido y vinblastina.

No hay evidencia publicada para otros regímenes basados en platino.

#### TRATAMIENTO DEL CNPC EN ESTADIO IV

Para decidir el tratamiento de los pacientes portadores de CPNPC en estadio avanzado, es importante conocer, además del performance estatus y comorbilidades, la estirpe histológica, si presenta o no mutación de EGFR y/o translocación ALK. La presencia o no de expresión de PD-L1.

## PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### - Pacientes con EGFR y ALK negativos

#### QUIMIOTERAPIA

- El doblete de quimioterapia basado en Platino es de elección en pacientes EIV con EGFR y ALK negativos que no posean comorbilidades importantes, con PS0-2. (IA) La literatura demuestra beneficio en la supervivencia y el control de síntomas (23% de reducción de riesgo de muerte, aumento absoluto de 1.5 meses en mediana de sobrevida y mejoría de QoL versus mejor soporte clínico) (1,2,3)
- Beneficio en sobrevida con esquemas de dos drogas versus monoterapia, demostrado en Meta-análisis del año 2004. Agregar una droga al doblete solo aumenta la toxicidad y no la sobrevida (4).
- Terapias basadas en platinos asociados a paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, muestran resultados similares y no hay beneficio demostrado de uno sobre otro (5). La combinación con vinorelbine también está aprobada. La combinación con pemetrexed aprobada en No Escamosos.
- El doblete de Platino muestra una disminución significativa del 22% del riesgo de muerte al año, sobre las combinaciones sin Platino (IA) (6).
- Los tratamientos basados en cisplatino tienen mayor tasa de respuesta que los basados en carboplatino, pero mayor toxicidad. Un meta-análisis mostró una pequeña mejoría en sobrevida con doblete con cisplatino y drogas de tercera generación (IB) (7).
- El nab-paclitaxel en combinación con carboplatino mostró versus carboplatino/paclitaxel mayor tasa de respuesta y menor neurotoxicidad (IB) (8). La sobrevida global fue mayor con nab-paclitaxel en pacientes con carcinoma epidermoide (12.1 vs 11.2 meses) Es una opción de tratamiento en pacientes con mayor riesgo de neurotoxicidad, contraindicación a la premedicación del paclitaxel, hipersensibilidad al paclitaxel (IB).
- La duración del tratamiento de primera línea es de cuatro ciclos, o como máximo seis ciclos (IA) (9;10).
- Los estudios clínicos no avalan el tratamiento de pacientes con performance status 3-4.
- Esquemas sin platinos son aceptables en pacientes con contraindicaciones a los mismos. La monoterapia es una opción aceptable en pacientes con PS ECOG 2.

#### Primera línea de quimioterapia en Carcinoma Escamoso

Dobletes de platino con drogas de tercera generación como gemcitabine, vinorelbine, taxanos están aprobados para primera línea en pacientes con PS 0-2.

Estudio de metaanálisis evaluando los distintos esquemas de quimioterapia no mostraron diferencia. (2) (IA) No debe indicarse pemetrexed en este tipo de pacientes (11)

#### Primera línea de quimioterapia en Carcinomas No Escamosos

Cualquier doblete a base de platino con drogas de tercera generación (gemcitabine, vinorelbine, taxanos).

El pemetrexed mostró beneficio significativo en sobrevida combinado con cisplatino versus cisplatino gemcitabine en pacientes no escamosos en estudio Fase III de Scagliotti. (12) Siendo mejor el gemcitabine en los pacientes portadores de carcinoma escamoso. En meta-análisis donde se evalúa esta combinación, mostró tener un beneficio significativo en sobrevida versus combinaciones de platino con docetaxel o gemcitabine. Siendo la primer combinación que mostró 12 meses de supervivencia mediana. (IIA) (11,12). Pemetrexed está indicado en primera línea, mantenimiento y segunda línea solo en pacientes no escamosos (IA) (13, 14).

El Bevacizumab mostró incremento significativo de la supervivencia global al combinarlo con carboplatino/paclitaxel en dos estudios randomizados, en pacientes No Escamosos avanzados, con

PS0-1, con criterios estrictos de exclusión. Por lo cual es una opción de tratamiento ante la ausencia de contraindicaciones para su uso (I,A) (15,16,17). El estudio Fase III donde se compara cisplatino/gemcitabine con o sin Bevacizumab, demostró mejor tasa de respuesta, una ventaja en sobrevida libre de progresión, pero no mostró ventaja en supervivencia global (18) Fueron presentados dos meta-análisis que mostraron ventaja en respuesta global, supervivencia libre de progresión y supervivencia global al combinar Bevacizumab con quimioterapia basada en platino versus esta quimioterapia sola (19,20).

### **Pacientes con Performance status 2**

Aún en los pacientes con PS2, la quimioterapia versus el mejor soporte clínico, prolonga la supervivencia global y mejora la calidad de vida (IB) (21).

Un metaanálisis de Bronte, presentado en 2015, donde evalúan la seguridad del doblete con platino versus monoterapia en estos pacientes, muestra un aumento de la tasa de respuesta global y un incremento de la probabilidad de estar vivo al año, del 74%. A expensas de mayor toxicidad.(22) Estudios Fase III, demostraron la superioridad de la combinación con carboplatino versus monoterapia en pacientes con PS2. Mostrando esta combinación un perfil de seguridad aceptable. (23, 24) Importante considerar la causa del performance, si es por comorbilidades asociadas o es debido al tumor. Dobletes de platino (preferentemente carboplatino) pueden ser indicados en pacientes seleccionados, que presenten PS2 (IIA) (23,25). Los esquemas de monoterapia (gemcitabine, vinorelbine, docetaxel) también pueden ser una opción en determinados pacientes con PS2 (IB) (26,27).

En pacientes con PS 3 o más, sin mutaciones de sensibilidad (EGFR, ALK) no existe evidencia que el realizar quimioterapia sea beneficioso (IIB).

#### **- Pacientes EGFR mutados**

Gefitinib/ Erlotinib no han mostrado beneficio en primera línea asociado a quimioterapia.

Existen varios estudios fase II, Fase III y Metaanálisis, que demuestran altas tasas de respuesta, prolongación de la Sobrevida libre de progresión y mejoría de la calidad de vida, cuando se comparan Inhibidores de Tirosinquinasa del EGFR (EGFR TKI) como el gefitinib, erlotinib y afatinib como monoterapia, versus doblete de quimioterapia de primera línea estándar, en pacientes que presentan mutaciones de sensibilidad del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico, con PS0-2 (28-34). Con los EGFR TKI de primera generación, no se ha demostrado beneficio en supervivencia global versus quimioterapia, pero las sobrevidas medianas fueron entre 20 a 30 meses. En seis estudios randomizados Fase III donde se compara gefitinib o erlotinib versus quimioterapia, se obtuvieron tasas de respuesta entre 60 a 85% ( 31 a 47% con quimioterapia) y sobrevida libre de progresión entre 9 a 13 meses ( 4.6 a 6.3 meses con quimioterapia). En los pacientes con PS 3-4, también están indicadas estas drogas, por mostrar beneficio (IIA) (35).

En un estudio donde combinan los resultados de dos estudios (LUX-LUNG 3 y 6), el afatinib mostró, en pacientes con mutación de sensibilidad del EGFR, específicamente Delección del exón 19, un beneficio en Supervivencia Global versus quimioterapia estándar (SG 27.3 vs 24.3 meses; HR0.81, IC 95%: 0.66-0.99; p:0.0374) (IIA) (36).

En el estudio LUX-LUNG 7, donde fueron comparados en primera línea, el afatinib versus el gefitinib, en este tipo de pacientes con mutaciones comunes de sensibilidad; el afatinib mostró una modesta pero mayor tasa de respuesta global y una Sobrevida Libre de Progresión estadísticamente significativa pero no clínicamente relevante (11 versus 10.9 meses; HR: IC95% 0.73 (0.57-0.95); p: 0.0165. Este es un estudio Fase IIb, por ahora no contamos con datos de supervivencia global y calidad de vida (IIB) (37).

Osimertinib es un inhibidor irreversible del EGFR de tercera generación activo contra mutaciones de sensibilidad de los exones 19 y 21 y, también, contra mutaciones de resistencia del exón 20.

Un estudio fase 1 en pacientes progresados a inhibidores de EGFR y con una expansión de la cohorte con requerimiento de biopsia al momento de la progresión y evaluación de mutaciones del exón 20. En 127 pacientes con mutaciones del EGFR T790M la tasa de respuestas fue de 61%.

Un estudio Fase 3 randomizado de Osimertinib versus Pemetrexed más Platino en pacientes progresados a un inhibidor de EGFR y con mutación presente de EGFR T790M. El objetivo principal

fue supervivencia libre de progresión, y fue para Osimatinib de 10 versus 4.4 meses con quimioterapia, HR 0.30 (IC 95 % 0.23-0.42).

Gefitinib, Erlotinib o Afatinib son de elección como tratamiento de Primera Línea en pacientes con tumores que presentan mutación del EGFR.

- **Pacientes con Translocación EML4-ALK**

Cerca de un 5% de los pacientes con Adenocarcinoma y tumores de células grandes de pulmón, presentan una translocación en el gen de fusión EML4-ALK.

Crizotinib es un inhibidor de la tirosina quinasa de ALK y MET.

**Crizotinib** ha mostrado eficacia en pacientes en primera o más líneas que tuvieran presente el gen de fusión ALK- EML4.

El estudio Profile 1001 incluyó 136 pacientes con presencia del gen de fusión alk, 56 % de ellos habían recibido al menos 2 líneas de quimioterapia previa. En este estudio se obtuvieron 61% de Respuestas Objetivas (38).

El estudio Profile 1005 incluyó 119 pacientes, todos con al menos un régimen de quimioterapia previa, y evidenció 51 % de Respuestas Objetivas (39).

En el estudio PROFILE 1007, Fase III, se demostró un beneficio del Crizotinib versus pemetrexed o docetaxel en segunda línea de tratamiento en los pacientes ALK positivos. Allí, los pacientes obtuvieron beneficio en tasa de respuesta global, supervivencia libre de enfermedad, mejoría de síntomas y calidad de vida (40, 41).

El estudio PROFILE 1014 fue realizado en pacientes ALK positivos vírgenes de tratamiento. Allí se comparó el Crizotinib frente a cisplatino/pemetrexed en primera línea. Sin mantenimiento del pemetrexed.

Aquí volvió a mostrarse una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad (10.9 versus 7 meses; HR para progresión de enfermedad o muerte del 0.45; IC 95% 0.35-0.60; p menor a 0.001), aumento de la tasa de respuesta global (74 vs 45%; p menor a 0.001); la supervivencia global mediana no fue alcanzada para ninguna de las dos ramas (42).

En pacientes portadores de la translocación EML4-ALK, con cáncer de pulmón de no pequeñas células avanzadas, la primera línea de tratamiento recomendada es Crizotinib (I,A) .

En Japón se encuentra aprobada en primera línea, en este tipo de tumores, alectinib. Dos estudios Fase II demostraron efectividad en metástasis cerebrales, tasas de respuesta entre el 45 a 50% y supervivencia libre de progresión de 8,9 meses (140;141). Se presentó un estudio Fase III donde se compara alectinib versus Crizotinib en primera línea de tratamiento. Se obtuvo un HR para supervivencia libre de progresión de 0.34 (IC99.6826%: 017-0.70, p menor a 0.0001;) a favor del alectinib. La mediana de supervivencia libre de progresión, no fue alcanzada en los pacientes que recibieron alectinib, y fue de 10.2 meses en la rama con Crizotinib (43).

El certinib también está mostrando buenos resultados en primera línea, y otros inhibidores ALK están siendo desarrollados (44).

Ceritinib es un inhibidor de ALK que in vitro es 20 veces mas potente que crizotinib. El estudio ASCEND 1 es un estudio Fase 1 que incluyo 255 pacientes. Se incluyeron pacientes ALK positivos. 83 no habían recibido terapia previa con un inhibidor de ALK espeiclamante crizotinib y 163 pacientes nunca habían recibido un inhibidor de ALK previo.

La dosis recomendada fue de 750 mg diarios. Los objetivos secundarios fueron tasa de respuesta, duración de la respuesta y supervivencia libre de progresión y seguridad.

Las tasa de respuetas globales fue de 72 % en pacientes sin tratamiento con inhibidores de ALK previo y de 56 % en pacientes que habían recibido un inhibidor previo. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 18,4 meses en el primer grupo y de 6,9 en el segundo.

Ceritinib mostro actividad en pacientes con metástasis cerebrales . La tasa de control de enfermedad intracraneal fue de 79% en pacientes sin tratamiento con ALK previo y de 65% en pacientes previamente tratados con inhibidores de ALK.

97% de los pacientes presentario un evento adverso relacionado y 51% eventos adverso grado 3 -4 Ceritinib está aprobado en pacientes con transocación presente de ALK en pacientes que ya recibieron un inhibidor de ALK (Crizotinib).



### **Tratamiento de inmunoterapia (Anti PD-1)**

Entre un 23-30% de los pacientes portadores de Cáncer de pulmón de No Pequeñas Células avanzadas, presentan niveles elevados de la expresión de PDL-1, mayores o iguales al 50%.

Según puede observarse en el estudio Fase I (KEYNOTE 001) y el Fase III (KEYNOTE-010), los pacientes que presentan una expresión mayor o igual al 50% en sus tumores, obtienen mejores resultados al ser expuestos a la droga pembrolizumab. El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, que impide que éste se una al PD-L1 y PD-L2 (45,46).

En el estudio KEYNOTE-001, aquellos pacientes vírgenes de tratamiento que presentaban expresiones de PD-L1 de 50% o más, obtuvieron una Tasa de respuesta del 58.3%, una mediana de supervivencia libre de progresión de 12.5 meses y un 60.6% de los pacientes vivos a los 2 años. (46) El estudio Fase III, KEYNOTE-024, fue realizado en pacientes portadores de cáncer de pulmón de no pequeñas células, vírgenes de tratamiento, con expresión del PD-L1 mayor o igual a 50%. Se comparó pembrolizumab a 200 mg/día cada 21 días, versus quimioterapia de primera línea a elección del investigador.

El estudio debió ser suspendido por los resultados favorables del pembrolizumab versus quimioterapia en estos pacientes. Las tasas de respuesta fueron del 45% versus el 28% (con 6 respuestas completas en rama de pembrolizumab). Sobre Supervivencia libre de progresión, se obtuvo un HR de 0.50 y un HR en Sobrevida Global del 0.60. Esta contundente mejoría en supervivencia global se observó a pesar que el 50% de los pacientes que habían ingresado a la rama de quimioterapia, fueron cruzados a pembrolizumab (47).

Este estudio dio la aprobación de pembrolizumab en monodroga para primera línea en este subgrupo de pacientes.

### **RESUMEN PRIMERA LINEA**

- Seleccionar tratamiento de los pacientes por Histología, estudios biomoleculares, comorbilidades, Performance estatus.
- El tratamiento estándar es la quimioterapia con dos drogas, basada en cisplatino o carboplatino.
- Las drogas que pueden ser combinadas con platino son: docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, pemetrexed y gemcitabine.
- La duración del tratamiento es de 4 a 6 ciclos.
- Esquemas sin platinos son aceptables en pacientes con contraindicaciones a tratamientos con platinos o casos seleccionados por mal PS.
- Pemetrexed asociado a Platino es una muy buena elección en pacientes CPNPC No Escamosos. El pemetrexed no está indicado en pacientes con Carcinoma Escamoso
- Bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platinos en CPNPC no escamosos en pacientes con PS ECOG 0-1. Bevacizumab debería usarse hasta progresión.
- Gefinitib/Erlotinib/Afatinib son de elección en pacientes con tumores que presentan mutaciones de sensibilidad del EGFR.
- Crizotinib es de elección en pacientes con tumores ALK positivos.
- Pembrolizumab es de elección en pacientes con PD-L1 positivo mayor o igual al 50%

### **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 randomized trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909
2. 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 for 16 randomized controlled trials. Burdett et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-4625
3. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and Follow-up. Novello S, Barlesi F. *Annals of Oncology* 27 (supl 5): v1-v27, 2016

4. 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; 292:470-484.
5. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98
6. Should chemotherapy combinations for advanced non-small-cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung cancer* 2006;51:335-345.
7. Cisplatin- versus carboplatin- based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small – cell lung cancer; an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
8. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first line therapy in patient with advanced non-small cell lung cancer: final result of phase III trial. Socinski M et al. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2055-2062
9. 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: 5233-5239.
10. 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: 1254-1262
11. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. Scagliotti et al. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-3551
12. 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: e37229
13. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two phase III studies. *Oncologist* 2009; 14: 253-263
14. 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: 1432-1440.
15. Bevacizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Oncogene* (2007 ) 26, 3691–3698.
16. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small–Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
17. Treatment Outcomes by Tumor Histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of Bevacizumab with Paclitaxel/ Carboplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *JTO* 2010; 5, 9.
18. Phase III Trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-1234.
19. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e22681.
20. 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: 20-30.
21. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European experts panel. *Ann Oncol* 2004; 15:419-426.
22. What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95: 306-317.
23. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079- 1088.
24. Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4:869-874.
25. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 2. *J Clin Oncol* 2013; 31:2849-2853.
26. 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
27. Randomized phase II trial of gefitinib or gemcitabine or docetaxel chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and performance status of 2 or 3 ( IFCT-0301 study) *Lung cancer* 2010; 70: 301-307.
28. Gefitinib or Carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57.
29. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-8.
30. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 121-128.

31. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1122- 1128.
32. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol* 2013; 24:54-59.
33. Erlotinib vs Chemotherapy as first line treatment in patients with advanced EGFR mutation positive NSCLC. Phase III randomized trial. *Lancet Oncology* 2011; 12 ( 8 ) 735-42.
34. Erlotinib versus Chemotherapy in advanced NSCLC patients with EGFR mutations. Interim results of (EURTAC) phase III randomized Trial. Rosell R.ASCO 2011 # 7503.
35. 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
36. 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.
37. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-589
38. 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; 13:1011-1019
39. 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.
40. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-2394.
41. 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; 9:1625-1633
42. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-2177.
43. ALEX Study. A randomized, phase II study comparing alectinib with crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma Kinase-positive advanced non-small cell lung cancer participants. <https://clinicaltrials.gov>.
44. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 2227-2235.
45. KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-2028.
46. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated , PD-L1 positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) a randomized controlled trial. *Lancet* 2015; S0140-6736(15)01281-7
47. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer.( KEYNOTE-024). *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1824-1833.

## TERAPIA DE MANTENIMIENTO

La terapia de mantenimiento se define como la prolongación del tratamiento anti tumoral más allá de 4 a 6 ciclos.

Las recomendaciones de la Asociación Americana de Oncología Clínica 2009, no recomiendan el uso de quimioterapia más allá de 4 ciclos de quimioterapia (1).

Las opciones de Terapia de Mantenimiento son:

- 1- Administrar un número predefinido de ciclos más allá de los cuatro o seis ciclos de la quimioterapia inicial
- 2- Continuar sólo con el componente no platino más allá de los cuatro o seis ciclos
- 3- Cambiar a otro agente diferente al utilizado inicialmente
  - a. Cambiar a un agente blanco molecular
  - b. Cambiar a otro régimen de quimioterapia

### 1- Administrar un número predefinido de ciclos más allá de los cuatro ciclos de la quimioterapia inicial

Cuatro estudios clínicos randomizados han comparado un número determinado de ciclos de quimioterapia (3 o 4) versus más ciclos de quimioterapia. Ninguno mostró beneficio estadístico a favor de continuar con más ciclos de quimioterapia (2, 3, 4, 5).

No hay datos que avalen prolongar las drogas de quimioterapia de primera línea más allá de 4 o 6 ciclos de quimioterapia.

### 2- Continuar sólo con el componente no platino

Cuatro estudios han comparado continuar con el componente no platino hasta toxicidad o progresión luego de un número predefinido de ciclos.

- Brodowicz (6) comparó gemcitabine más cisplatino x 4 ciclos, luego de los cuales los pacientes (n= 354) fueron randomizados a mantenimiento con gemcitabine versus soporte.

La supervivencia global fue de 13 meses para la rama experimental versus 11 meses para la rama control ( $p < 0.001$ ).

- Belani (7) Incluyó pacientes con estadios III / IV que realizaron 4 ciclos de quimioterapia con gemcitabine - cisplatino y luego fueron randomizados a continuar con gemcitabine o cuidados de soporte. El Objetivo Primario fue Supervivencia Global (SG). El estudio fue negativo con una HR de 0,97 (95 % IC 0,72-1,30).
- Belani también comparó seguimiento con paclitaxel vs soporte sin mostrar beneficio.

La evidencia a favor de continuar con terapia de mantenimiento con el componente no platino es pobre. No se recomienda continuar con el agente no platino luego de 4 o 6 ciclos de quimioterapia.

### 3- Cambiar a nuevo agente quimioterápico

Estudios realizados en pacientes con CPNCP en estadios IIIB / IV han comparado realizar tratamiento con un nuevo agente quimioterápico luego de un número determinado de ciclos de quimioterapia.

- Fidas (8) publicó un estudio en el cual los pacientes luego de 4 ciclos de quimioterapia con gemcitabine –carboplatino fueron randomizados a realizar docetaxel al finalizar la quimioterapia de primera línea (temprano) versus realizar docetaxel al momento de detectarse la recidiva (tardío). De los pacientes randomizados a docetaxel temprano el 94,8 % de los pacientes recibieron al menos un ciclo de quimioterapia mientras que los pacientes randomizados a docetaxel tardío sólo el 62,8 % recibieron al menos un ciclo de docetaxel. La SLP (supervivencia libre de progresión) fue significativamente mejor con terapia temprana ( $p = 0.0001$ ). La SG fue mejor para la rama de tratamiento temprano pero no resultó estadísticamente significativo ( $p = 0,08$ ).

En un análisis *post hoc* se compararon los resultados entre los pacientes que recibieron docetaxel temprano versus los que efectivamente lo recibieron en forma tardía no encontrándose ninguna diferencia si el paciente recibe finalmente el tratamiento (mediana del tiempo de supervivencia de 12.5 meses en ambas ramas).

- En el estudio JMEN (9), los pacientes con diagnóstico de CPNCP y estadios IIIB/ IV, realizaron 4 ciclos con alguno de tres regímenes de quimioterapia basada en platino (sin incluir pemetrexed). Los pacientes que no progresaron luego de 4 ciclos de quimioterapia fueron randomizados a recibir 2:1 pemetrexed o placebo administrados cada 21 días.

El objetivo primario fue SLP. Se incorporaron 660 pacientes y se realizó un análisis pre especificado por histología. El estudio fue positivo con un ventaja significativa con la intervención para todos los pacientes (HR 0.6;  $p = 0.00001$ ). Para el grupo de histología no escamosa el HR fue 0.47 ( $p = 0.00001$ , test de interacción  $p = 0.036$ ). También mostró beneficio en SG para toda la población. Los pacientes con histología no escamosa tuvieron una ventaja en supervivencia de 5,2 meses (15.5m versus 10,3 meses) ( $p = 0.033$ ).

La toxicidad fue mayor en los pacientes que recibieron pemetrexed. La toxicidad  $\geq$  a grado 3 se vio en un 16 % de los pacientes que recibieron pemetrexed versus 1 % en la rama placebo.

En relación a la calidad de vida hubo un significativo retraso en el tiempo al deterioro en dolor y hemoptisis en la rama con pemetrexed.

Para destacar, sólo el 19 % de los pacientes recibieron pemetrexed posteriormente en la rama placebo por lo que en este estudio no se puede concluir que la terapia temprana es mejor que la terapia administrada como segunda línea a la recidiva, ya que la mayoría de los pacientes nunca recibieron el tratamiento a la recidiva.

- El estudio Paramount luego de una primera línea con Pemetrexed cisplatino comparó mantenimiento versus placebo. La SLP fue de 3.9 meses para la rama con pemetrexed versus 2.6

para la rama placebo  $p = 0.0002$  HR 0.64 (0.51-0.81). Los datos de supervivencia no fueron presentados aún (15).

### **Terapia de Mantenimiento con Agentes contra Blancos Moleculares**

Tanto bevacizumab (10, 11) como cetuximab (12) han sido utilizados en primera línea asociados a quimioterapia con un número fijo de ciclos, pero el anticuerpo monoclonal (bevacizumab o cetuximab) se continuó hasta progresión (mantenimiento). No existen estudios que hayan comparado esta estrategia versus suspender el agente biológico al finalizar la quimioterapia, por lo que en caso de usar alguno de ellos debería este continuarse hasta progresión o toxicidad.

### Terapia de Mantenimiento con inhibidores de la tirosina quinasa del Receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (TKI de EGFR)

- En el estudio SATURN (13) se incluyeron 1949 pacientes que fueron tratados inicialmente con 4 ciclos de quimioterapia basada en platino. Aquellos que no evidenciaron progresión ( $n = 889$ ) fueron randomizados 1:1 a recibir erlotinib o placebo. El objetivo primario fue SLP.

El estudio fue positivo con una diferencia significativa a favor de la rama con erlotinib en SLP (HR 0.71,  $p < 0.0001$ ) y para SG HR 0.81 ( $p = 0.0088$ ).

El mayor beneficio a favor del uso de erlotinib fue observado en los pacientes con mutación de los exones 19 y 21 del gen del EGFR (HR 0.10  $p < 0.0001$ ).

También se evidenció beneficio en SG en toda la población (intención de tratar) a favor del uso de erlotinib (mediana del tiempo de SG: 12 meses vs 11 m, HR 0.81, IC 95 % 0.70-0.95) y, en la población con tumores con expresión proteica positiva por inmunohistoquímica de EGFR, HR 0.77 (IC 95 % 0.64-0.93,  $p = 0.006$ ).

No se evidenció beneficio en supervivencia con erlotinib versus placebo en la población de pacientes con tumores que presentaron mutación del EGFR, probablemente asociada a que un 67 % recibió TKI post estudio y no se había alcanzado la mediana de SG al momento de la publicación.

Los pacientes que tuvieron enfermedad estable luego de una primera línea de quimioterapia se beneficiaron en mayor grado: la mediana del tiempo de SG fue 11,9 meses para erlotinib versus 9,6 meses en la rama placebo (HR 0.72 IC 95% 0.59-0.89). Aquellos pacientes que presentaron respuesta parcial con la primera línea fueron los que tuvieron terapia de mantenimiento con erlotinib (mediana del tiempo de SG: 12,5 meses con erlotinib versus 12 meses en la rama placebo; HR 0.94 IC 0.74-1.20;  $p = 0.618$ ).

La toxicidad fue mayor con erlotinib. El porcentaje de pacientes que presentaron al menos un evento Grado 3 o mayor fue del 12 % en la rama erlotinib versus 1 % en la rama placebo.

No hubo diferencias en calidad de vida en los pacientes que recibieron erlotinib versus los pacientes que recibieron placebo (HR 0,96 IC 95 % 0,79- 1,16) para el tiempo al deterioro en calidad de vida.

Al igual que en el estudio de mantenimiento con pemetrexed solo el 21 % de los pacientes en la rama placebo recibieron ITK luego de la progresión por lo que este trabajo no aclara si el tratamiento temprano con erlotinib es mejor que el tratamiento a la recidiva.

- Erlotinib fue estudiado también como terapia de mantenimiento en el estudio ATLAS (14).

En este caso los pacientes luego de realizar tratamiento de primera línea con paclitaxel / carboplatino más bevacizumab fueron randomizados a recibir bevacizumab más placebo (rama control) versus bevacizumab más erlotinib (rama experimental) (Estudio ATLAS).

Un total de 743 pacientes que estaban estables o en respuesta luego de la inducción fueron randomizados. La SLP fue estadísticamente significativa (HR 0,72  $p = 0.001$ ) pero la magnitud no fue clínicamente relevante (1 mes). La mediana de supervivencia global fue de 14,4 meses con bevacizumab más erlotinib versus 13.3 meses con bevacizumab más placebo ( $p =$  no significativa).

- Pemetrexed está aprobado por FDA (Food and Drug Administration) y EMEA (Agencia de Medicina Europea) para su uso en terapia de mantenimiento en CPNCP con histología no escamosa como terapia de mantenimiento.
- Erlotinib esta aprobado por FDA (Food and Drug Administration) y EMEA (Agencia de Medicina Europea) para su uso en terapia de mantenimiento en CPNCP como terapia de mantenimiento.

1. Si bien los tratamientos con erlotinib o pemetrexed como terapia de mantenimiento luego de una primera línea de tratamiento prolongan la supervivencia no hay estudios que comparen alguna de las dos drogas en tratamiento de mantenimiento al finalizar la primera línea versus control y tratamiento cuando sea detectada la progresión.
2. La terapia de mantenimiento es una opción de tratamiento en pacientes que no han progresado luego de una primera línea con platino aunque no puede considerarse un tratamiento estándar.
3. La otra opción luego de una primera línea de quimioterapia es el seguimiento cercano y el tratamiento a la progresión.
4. Pemetrexed sólo está indicado en tumores no escamosos.
5. Erlotinib mostró beneficio independientemente de la expresión del EGFR y el estado de las mutaciones, aunque el mayor beneficio se observó en pacientes con tumores con mutaciones del gen de EGFR.

#### Referencias

1. Azzoli C, Barker S, Terman S. American Society of Cancer Oncology clinical practical guidelines update on chemotherapy on stage IV non-small cell lung cancer.
2. Socinski M, Schell MJ, Peterman A et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second –line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *JCO* 2002; 20: 1335-1343.
3. Smith IE, O’Brien ME, Talbot DC. Duration of chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial of three versus six courses of mitomycin, vinblastine, and cisplatin. *JCO* 2001; 19: 1336-1343.
4. von Plessen C, Bergman B, Andressen O et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality of life benefits in advanced non small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 966-973.
5. Park JO, Kim SW, Ahn JS et al. Phase III trial of two versus additional cycles in patients who are non progressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small cell lung cancer. *JCO* 2007; 25: 5233-5239.
6. Brodowicz T, Krakowski M, Zwitter M et al. Cisplatin and gemcitabine first line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006; 52: 155-163.
7. Belani CP; Waterhouse DM, Ghazal H et al. Phase III study of maintenance gemcitabine and best supportive care versus best supportive care following standard combination therapy with Gemcitabine- Carboplatin for patients with non small cell lung cancer. *ASCO* 2010; abstract 7506.
8. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non small cell lung cancer. *JCO* 2009; 27: 591-598.
9. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non small cell lung cancer: a randomized double blind phase 3 study. *Lancet* 2009; 374: (9699) 1432-1440.
10. Sandler A, Gray R, Perry M et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non small cell lung cancer. *NEJM* 2006; 355: 2542- 2550.
11. Reck M; von Pawel J; Zatloukal P et al. Phase III trial of cisplatin-gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first line therapy for nonsquamous non small cell lung cancer. *JCO* 2009; 27: 1227 -1234.
12. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non small cell lung cancer (FLEX) an open label randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373 1525-1531.
13. Capuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. SATURN: a double- blind, randomized, Phase III study of maintenance erlotinib versus placebo following nonprogression with first line platinum- based chemotherapy in patients with advanced NSCLC. *The Lancet oncology* 2010; 11 (6): 521-529.
14. Miller VA, O’Connor P, Soh C et al. A randomized, double blind, placebo controlled, phase IIIb trial (ATLAS) comparing bevacizumab therapy with or without erlotinib after completion of chemotherapy with bevacizumab for first line treatment of locally advanced recurrent or metastatic non small cell lung cancer. *JCO* 2009; 27 18 s (suppl abstract LBA 8002).
15. Paz Ares L. Phase III Study of Maintenance Pemetrexed plus Best Supportive Care Versus Placebo plus Best Supportive Care Immediately Following Induction Therapy with Pemetrexed plus Cisplatin for advanced NSCLC. *WCLC* (2011) O 01.05.

## SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### Inmunoterapia



Se considera a los Inhibidores CheckPoint como terapia de elección en segunda línea por mejorar la sobrevida global, la duración de respuesta y mostrar mejor tolerancia comparados con los citotóxicos.

- NIVOLUMAB (Anti-PD1): la FDA lo aprueba (Octubre, 2015) en pacientes con CPNPC-no escamoso progresados a una primera línea de quimioterapia basada en platino con el estudio CheckMate-057. Este estudio fase III randomizó 582 pacientes con CPNPC-no escamoso a -Nivolumab 3 mg/kg c/2 sem vs DTX 75 mg/m<sup>2</sup> c/21d.

La mediana de sobrevida fue superior con Nivolumab (12.2 m vs 9.4 m) (95%IC, 8.1-10.7) (HR para muerte, 0.73; 95% IC, 0.59 - 0.89; P = 0.002). La tasa de sobrevida al año: 51% vs 39%; a los 18 m: 39% vs 23% y la tasa de respuesta también resultó superior: 19% vs 12% (P = 0.02). La mediana de duración de la respuesta fue de 17.2 vs 5.6 meses. La toxicidad G3-5 fue menor para Nivolumab 10% vs 54%. Los tumores que marcaron por IHQ PD-L1 entre 1-10% tuvieron una mediana de sobrevida mayor con el inhibidor (17-19 vs 8-9 meses). En caso de no haber expresión si bien la sobrevida fue la misma, Nivolumab mostró mejor perfil de toxicidad y duración de respuesta que docetaxel. La FDA aprobó (Oct-2015) test de DAKO IHC (28.8 PharmDX) para testeo y si bien no es requerido para prescribirlo puede ser orientativo. Los pacientes fumadores serían mejores respondedores.

- NIVOLUMAB también fue aprobado por la FDA (Marzo 2015) como segunda línea en pacientes con CPNPC escamosos mediante el estudio fase III (CheckMate 017) que incluyó 272 pacientes con CPNPC Escamoso progresados a primera línea de quimioterapia basada en platino randomizados al mismo esquema.

La mediana de sobrevida fue de 9.2 vs 6.0 meses; la tasa de respuesta 20% vs 9% (p 0,008); HR (Riesgo de muerte):0.59; 95% IC, 0.44-0.79; P<0.001); tasa de sobrevida al año: 42% vs 24%; sobrevida libre de progresión: 3.5 vs 2.8 meses; toxicidad G3-4: 7% vs 55% para Nivolumab vs Docetaxel , respectivamente. La expresión de PD-L1 no resultó ser pronóstico ni predictivo de beneficio. NOTA: ANMAT aprueba (Feb-2016) Nivolumab en progresados a platino o TKIs a una dosis de 3mg/kg en 60 min c/2 sem.

- PEMBROLIZUMAB (Anti-PD1): Basados en los resultados de los estudios fase II/III (KEYNOTE-010) y fase I (KEYNOTE -001) la FDA lo aprueba (Oct-2015) para pacientes con CPNPC metastásico escamosos o no escamosos que expresan PD-L1 positivo (IHC: DAKO clon Ac. 22C3) progresados a una primera línea de quimioterapia basada en platino. El estudio KEYNOTE-010 incluyó 1034 pacientes con CPNPC previamente tratados, con mínimo 1% expresión de PD-L1. Se randomizaron a tres ramas: Pembrolizumab 2 mg/kg c/3sem;10 mg/kg c/3 semanas; y DTX 75 mg/m<sup>2</sup> c/21d.La mediana de sobrevida fue superior para ambas dosis de Pembrolizumab: 10.4, 12.7 vs 8.5 meses con docetaxel, más aún en los casos con PDL-1≥50: 14.9, 17.3 vs 8.2 meses; la toxicidad G3-4 fue menor para ambas dosis de Pembrolizumab: 13%, 16% y 35%, respectivamente. Sin embargo, se observaron 6 muertes (3 en cada rama) en los tratados con el inhibidor de pd-1 y 5 con docetaxel. El estudio fase I incluyó el mismo grupo de pacientes (n=495) donde se testeó Pembrolizumab 2 o 10 mg/kg c/3sem y 10 mg/kg c/2 semanas. La mediana de sobrevida fue de 12m (en PDL-1≥50 no se alcanzó), mediana de sobrevida libre de progresión: 3.7 meses y en PDL-1≥50:6.3meses; la duración de respuestata: 12.5meses; la tasa de respuesta:19.5% 45% en PDL-1≥50%. No hubo diferencias en toxicidad y eficacia con las diferentes dosis. El estado de fumador (actual o pasado) se correlacionó con la respuesta.

ANMAT: aprueba (Julio-2016) Pembrolizumab en pregresados a platino o tratados con TKIs a una dosis de 2mg/kg en 30 min c/3 semanas.

NOTA: la toxicidad inmunológica por los inhibidores Check point es similar y se maneja con corticoides con dosis y vía de administración que dependen de la gravedad. En caso de presencia de eventos que comprometen la vida del paciente como neumonitis severa se deben discontinuar.

- ATEZOLIZUMAB (Anti-PDL1): se aprobó por la FDA (Oct-2016) para CPNPC progresado a una primera línea de tratamiento. El estudio fase III (OAK) se efectuó en 1225 pacientes con CPNPC tratados con una o dos líneas previas de QT basada en platino recibieron atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> C/ 3 semanas. Atezolizumab mostró superioridad en términos de

sobrevida independientemente de la expresión de PD-L1 y de la histología: mediana de sobrevida global 13,8 [95% CI 11,8–15,7] vs 9,6 months [8,6–11,2]; HR: 0,73 [95% IC 0,62–0,87],  $p=0,0003$ ); mediana de sobrevida en pd-l1 positivos: 15,7 [95% IC 12,6–18,0] vs 10,3 meses [8,8–12,0] con docetaxel ; HR 0,74 [95% CI 0,58–0,93];  $p=0,0102$ ). Los pacientes con PD-L1 bajo o no detectable tuvieron una mediana de sobrevida superior también 12,6 vs 8,9 meses; HR 0,75 [95% IC 0,59–0,96]). La toxicidad grado 3-4 fue del 15% vs 43%.

### **No inmunoterapia**

- DOCETAXEL (DT) fue la primera droga que mostró beneficio en pacientes progresados a primera línea de tratamiento con sal de Platino, en estudios de fase II. Por ello se diseñaron estudios de fase III, TAX 317 y TAX320.

**El estudio TAX 317**, multicéntrico, randomizado, fase III comparó Docetaxel (a dos dosis en un principio y luego sólo a 75 mg/m<sup>2</sup> por mayor toxicidad con 100 mg/m<sup>2</sup>) contra el mejor soporte clínico.

Docetaxel mostró un beneficio significativo en supervivencia contra el mejor soporte clínico. Este se demostró a la dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, no así en 100 mg/m<sup>2</sup>.

- La tasa de supervivencia al año combinando las ramas con las dos dosis fue de 29.9% versus 19% en soporte clínico, siendo esta tasa de supervivencia en la rama con 75 mg/m<sup>2</sup> de 37%.
- La mediana de supervivencia fue de 7.5 meses para DT75 comparada con 4.6 meses para el soporte clínico ( $p: 0.01$ ).
- Los análisis de calidad de vida de este estudio mostraron una diferencia significativa a favor de la rama DT75.
- El estudio **TAX320 fase III**, multicéntrico, randomizado, comparó Docetaxel (también primero a dos dosis de 100 y 75 mg/m<sup>2</sup> y luego a 75 mg/m<sup>2</sup>), versus Vinorelbine o Ifosfamida, siendo una u otra droga seleccionada por el investigador.
- La tasa de supervivencia a 1 año mostró beneficio a favor de DT75 respecto a V/I (32% vs 19%,  $p: 0.025$ ). La tasa de respuesta fue modesta pero significativamente mayor en las dos dosis de Docetaxel.
- Los parámetros de eficacia fueron analizados por subgrupos, y se vio que la exposición previa al Paclitaxel no influyó en la respuesta ni en la supervivencia, y sí influyeron el performance status (PS 0/1 vs 2) y la respuesta previa al platino.
- Se demostró una incidencia de neutropenia grado 4 del 54% en la rama DT75, y un 8% de neutropenia febril.
- Los resultados de estos dos estudios llevaron a la aprobación de Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas como estándar de tratamiento para pacientes portadores de CPNCP progresados o recaídos a una primera línea de quimioterapia basada en platino. En las guías de ASCO 2004 ya se recomienda como esquema de segunda línea, en pacientes con PS 0/1.
- Un estudio **Fase III, JMEI**, donde se compara Pemetrexed en segunda línea versus el estándar, Docetaxel; es un estudio randomizado, multicéntrico con un diseño de no inferioridad cuyo objetivo primario fue supervivencia global.

Los pacientes asignados a Pemetrexed recibieron suplementación con ácido fólico, más vitamina B12, comenzando como mínimo una semana antes, más dexametasona.

- Las tasas de respuesta global (respuesta parcial + respuesta completa) fueron similares en ambas ramas, siendo de 9.1% para Pemetrexed, y 8.8% para Docetaxel. Las tasas de enfermedad estable fueron similares: en la rama con Pemetrexed del 45.8% y 46.4% en Docetaxel.
- En cuanto a la mediana de tiempo de supervivencia y tasa de supervivencia al año, no hubo tampoco diferencia significativa. Mediana de supervivencia 8.3 meses para pemetrexed, y 7.9 meses para docetaxel. La tasa de supervivencia al año fue del 29.7% para ambas ramas.
- Se encontraron diferencias en las distintas toxicidades reportadas. La neutropenia febril se presentó en el 2% de los pacientes que recibieron Pemetrexed y en el 13% de los que recibieron Docetaxel. Hubo un mayor uso de factores estimulantes y hospitalizaciones en la rama con Docetaxel.
- Los resultados de este estudio fase III llevaron a la aprobación del uso de Pemetrexed en segunda línea de quimioterapia.



- ERLOTINIB, un inhibidor de la tirosina kinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, fue la tercera droga que demostró utilidad en segunda y tercera línea de tratamiento.

Un estudio fase III, BR.21, randomizó 2:1 a recibir erlotinib o placebo. Dentro de la población incluida, el 50% habían recibido una línea de quimioterapia y estaba permitida la inclusión de pacientes con PS 0 a 3 y recaídos a 2 líneas de quimioterapia.

- La tasa de respuesta fue de un 9%,
- La tasa de enfermedad estable fue del 35%
- La mediana del tiempo de supervivencia fue 6.7 meses
- La tasa de supervivencia a 1 año fue del 31%.

Estos datos fueron similares a los obtenidos con Docetaxel y con Pemetrexed.

La tasa de control de la enfermedad en la rama con Erlotinib fue del 45%. La respuesta a la droga no fue alterada por el PS, el tratamiento previo, la respuesta al tratamiento previo, ni la edad.

En el análisis multivariado se observó una mayor tasa de respuesta al erlotinib en: Mujeres ( $p=0.006$ ), no fumadores ( $p<0.01$ ), asiáticos ( $p=0.02$ ), adenocarcinoma ( $p<0.01$ ), expresión de EGFR 10% ( $p=0.10$ ). Las toxicidades más frecuentes fueron rash cutáneo y diarrea, pero de grados moderados. Hubo un beneficio en calidad de vida en la rama activa.

- En un estudio de fase III, INTEREST, GEFITINIB ha sido comparado con Docetaxel en 2° línea de tratamiento en pacientes con CPNCP.

Los resultados del mismo han demostrado:

- Similar supervivencia media
- Similar supervivencia global

La toxicidad cutánea y diarrea fueron mayores para la rama con Gefitinib mientras que docetaxel presentó mayor neutropenia, astenia y alopecia.

Los grupos que más se benefician con el tratamiento de inhibidores de EGFR son: mujeres, no fumadores, adenocarcinomas y asiáticos.

- NINTEDANIB, es un inhibidor de angiokinasas con potente actividad que inhibe vías proangiogénicas como el VEGFR 1-3, receptor de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGFR.

Un estudio Fase III randomizado comparó en segunda línea docetaxel más nintedanib versus nintedanib. Fueron randomizados 655 pacientes a recibir docetaxel más nintedanib y 650 pacientes recibieron docetaxel más placebo. La supervivencia libre de progresión favoreció a la combinación con nintedanib: 3,4 versus 2.7 meses (HR 0.79;  $p$  0.019).

La sobrevida global favoreció a la combinación de docetaxel más nintedanib sólo en pacientes con adenocarcinoma: 12,6 versus 10.3 meses, HR 0.83 (IC 95% 0.70-0.99),  $p=0.03$ .

En aquellos pacientes de especial mal pronóstico, como por ejemplo aquellos que progresaron antes de los 9 meses de haber iniciado la primera línea, la sobrevida global favoreció a la combinación de docetaxel más nintedanib 10.9 versus 7.9 meses, HR 0.75.

Nintedanib está aprobado en segunda línea en combinación con docetaxel en pacientes con adenocarcinoma.

(Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients previously treated Non-Small Cell Lung Cancer (Lume Lung 1) A phase 3 double blind randomized controlled trial. Lancet Oncol 2014).

- RAMUCIRUMAB es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humanizado que se une al dominio extracelular del VEGFR 2.

Un estudio randomizado fase 3 comparó docetaxel más ramucirumab versus docetaxel placebo en segunda línea en pacientes con Cáncer de Pulmón a No Células pequeñas.

La sobrevida global fue el objetivo primario y favoreció a la combinación de docetaxel más ramucirumab mOS 10.5 meses versus 9.1 HR 0.86 0.75-0.98. La mediana de supervivencia libre de progresión también favoreció a la combinación con ramucirumab 4,5 versus 3 meses (HR 0.76 0.68-0.86). El beneficio fue observado en histología escamosa y no escamosa.

Ramucirumab más docetaxel está aprobado en segunda línea tanto para histología escamosa como adenocarcinoma.

(Ramucirumab plus docetaxel versus docetaxel placebo for second line Non-Small Cell Lung cancer after disease progression on platinum based therapy (REVEL). A multicenter double blind, phase 3 randomized trial. Lancet

Oncology, June 2014).

**Aquellos pacientes que hubiesen recaído o progresado a la primera línea de quimioterapia, podrán realizar un esquema de segunda línea.**

Las drogas recomendadas son:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.
- Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. (Con soporte de ácido fólico, vitamina B12 y corticoides).  
En pacientes con tumores no escamosos.
- Erlotinib 150 mg diario.
- Gefitinib 250 mg diario (**en pacientes portadores de mutación activadora de EGFR**).
- Docetaxel más Nintedanib en pacientes con adenocarcinoma
- Docetaxel más ramucirumab.

## TRATAMIENTO DE SITUACIONES ESPECIALES

### Tumores de la pared costal, de bronquios próximos a la carina y mediastino

#### T3-4 N0-1

Las opciones de tratamiento son:

- a. La 1ª opción terapéutica es la Cirugía
- b. La QT+RT (CRT) neoadyuvante (ver técnicas y dosis en Generalidades del Tratamiento Radiante, Anexo 2) (1-3)
- c. La QT neoadyuvante

Ambas opciones b ó c tienen criterios Pre-Quirúrgicos.

Si luego de la Cirugía se obtiene R0 se aconseja QT adyuvante, si no fue utilizada anteriormente.

Con márgenes R1 o R2 se aconseja nueva cirugía para ampliar márgenes y QT si no se realizó como neoadyuvante, ó QT+RT (CRT) si no se utilizó como neoadyuvancia previa.

#### Referencias

1. Cerfolio RJ y col. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high Dose (60Gy) radiation for non-small-cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:718-723.
2. Sonett JR y col. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1200-1205.
3. Lally B y col. "Preoperative Chemotherapy /Radiation Therapy for Early Stage and Locally Advanced Non Small Cell Carcinoma" Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer "The Official Reference of the IASLC". Cap.55:799-820 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.

### Vértice pulmonar

Se denomina tumores de Pancoast o del "surco superior" a los carcinomas broncogénicos desarrollados en el vértice pulmonar que invaden las estructuras de la pared torácica, entre ellas las costillas superiores o su periostio, las raíces podálicas del plexo braquial, la parte de la cadena simpática cercana al vértice torácico, o los vasos subclavios. Para la clasificación TNM, corresponden a T3 o T4 según los casos.

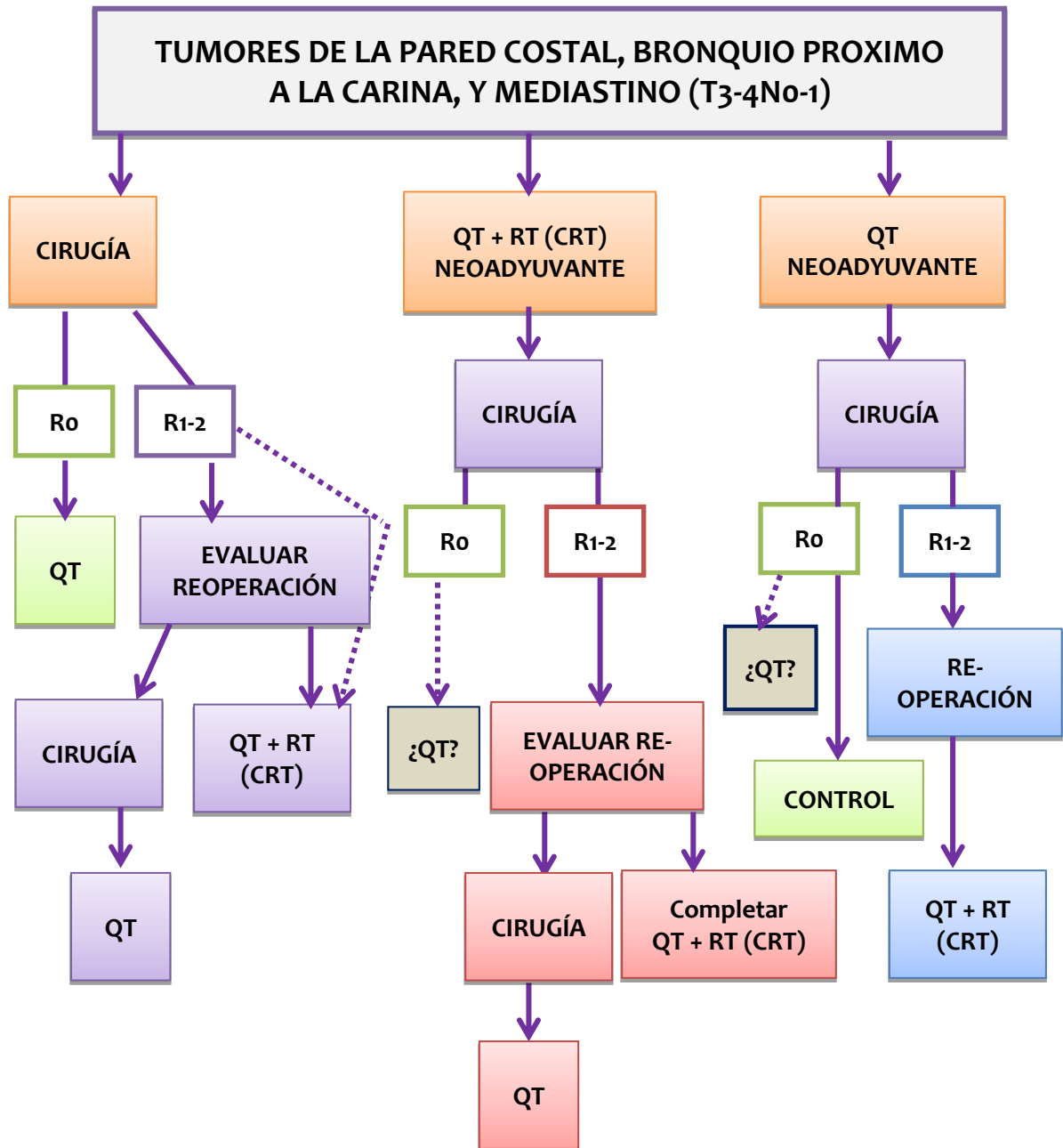
Estudios indicados para el diagnóstico de compromiso de estructuras parietales y extratorácicas: TC, angiotomografía y resonancia magnética. Esta última es especialmente útil para estudiar el plexo braquial y raquis por lo cual se recomienda siempre que se sospeche invasión o muy estrecha proximidad a esas estructuras.

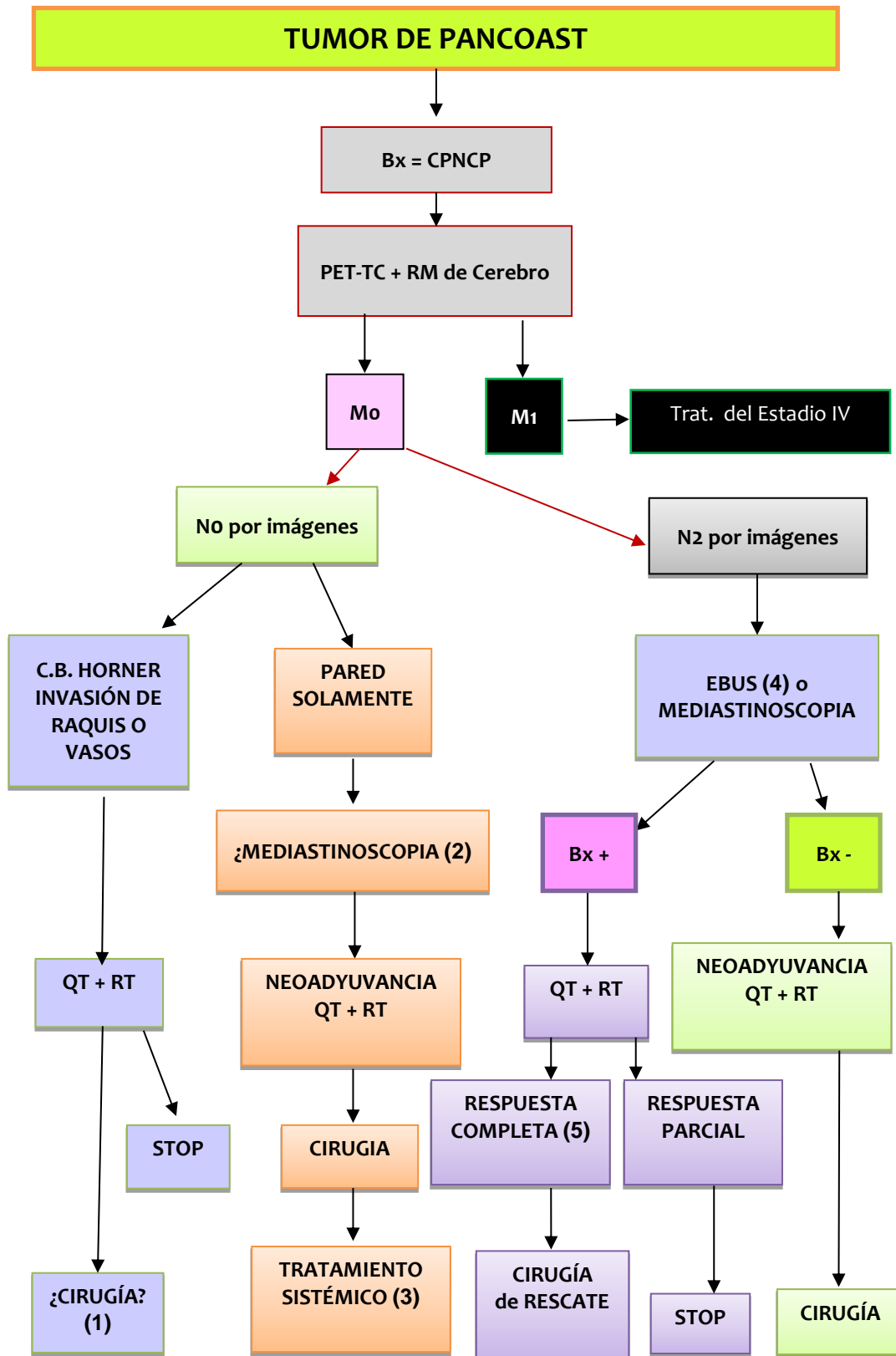
- Los pacientes con buen performance status (PS 0/1) carentes de metástasis regionales y distantes, que son considerados para cirugía tienen siempre indicación de tratamiento de inducción con quimio y radioterapia precediendo a la resección quirúrgica (1)
- Igual conducta, sería aplicable a pacientes seleccionados que tuvieron metástasis ganglionares en el mediastino y experimentaron respuesta completa a la quimio-radioterapia (por imágenes y confirmación histopatológica), (5-14).
- En casi todas las series no hubo ningún beneficio de la cirugía en los pacientes con evidencia de compromiso mediastinal, por lo cual: la presencia de N2 se considera una contraindicación para la exéresis quirúrgica al igual que el compromiso de los vasos (especialmente la subclavio) o la invasión de la fosa supraclavicular.
- Por lo general, están excluidos para tratamiento potencialmente curativo los casos con invasión de cuerpos vertebrales y vasos subclavios, quedando reservados solamente a pocos centros especializados que han adquirido cierta experiencia en intervenciones extendidas.
- Si bien la presencia de síndrome de Claude Bernard-Horner no es una contraindicación absoluta ha sido un factor de muy malpronóstico en casi todas las series estudiadas.
- En pacientes operados, el uso de QT adyuvante ha demostrado beneficios en los casos con T3 o T4-N0-M0, aunque solamente 42% de los mismos pudieron completar la quimioterapia post-operatoria (2).

- El dolor causado por extensión local tiene buena respuesta a radioterapia asociada a quimioterapia, si el estado general la permite. Las operaciones recomendadas son aquellas que incluyen el lóbulo superior y las estructuras extrapulmonares comprometidas incorporadas a la pieza de resección. Las exéresis sublobares no están indicadas en esta localización de tumores. El muestreo de los ganglios mediastinales debe ser de rutina, de la misma manera que en todo CP operado.

### Referencias

1. Rusch V, Giroux DJ, Kraut M, Crowley J, Hazuka M, Winton T, Johnson D. H., Shulman L., Shepherd F., Deschamps C., Livingston R. B., Gandara D. Induction Chemoradiation and Surgical Resection for Superior Sulcus Non-Small-Cell Lung Carcinomas: Long-Term Results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25:313-318.
2. Rusch, *JTO* 2001:121,472-483.
3. Shen R. K, Meyers B. F, Larner J. M., Jones D. R. Special Treatment Issues in Lung Cancer ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:290S–305S.
4. Dartevelle P. G, Extended Operations for the Treatment of Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:12-19.
5. Ritsuko Komaki y col. "The lung, pleura and thymus" "Response of the trachea and Lung to irradiation" *Radiation Oncology Cox-Ang 9ª Ed Cap 19:425-451 Mosby-Elsevier* 2010.
6. Cerfolio RJ y col. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high Dose (60Gy) radiation for non-small-cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:718-723.
7. Sonett JR y col. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1200-1205.
8. Rusch VW y col. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007; 25: 313-318.
9. Bradley J. y col. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose – escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non – small – cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Phys* 2005; 61:318-328.
10. Wang L y col. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non – small cell lung cancer. *Int. Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:1383.
11. Rosenman JG y col. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non – small cell lung cancer thecnical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:348-356.
12. Schild SE y col. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non – small cell lung cancer. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1106-1111.
13. Hernando FM y col. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 650-659.
14. Lally B. y col. "Preoperative Chemotherapy/Radiation Therapy for Early Stage and Locally Advanced Non Small Cell Carcinoma" Pass H. y col. *Principles & Practice of Lung Cancer "The Official Reference of the IASLC". Cap.55:799-820 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.*





- (1) Cirugía reservada a pocos centros con experiencia
- (2) En centros que la practican en forma sistemática
- (3) Quimioterapia adyuvante de consolidación
- (4) EBUS disponible en pocos centros
- (5) Si se hizo EBUS antes, ahora mediastinoscopia. De otro modo, remediastinoscopia

## NÓDULOS SATÉLITES

### Tumores metacrónicos y sincrónicos

Se definen como tumores sincrónicos (de aparición simultánea) a aquellos separados físicamente y de histología diferente. Si la histología es similar para ser considerado tumor sincrónico debe cumplir al menos dos de los requisitos siguientes: a) localización anatómica diferente, b) ausencia de metástasis a distancia, c) ausencia de afectación linfática mediastinal, y e) ploidía diferente.

- En pacientes candidatos para tratamiento curativo que presentan un NSP dominante y uno o más nódulos adicionales menores, se recomienda que cada nódulo sea evaluado individualmente según sea necesario, y no se excluya el tratamiento curativo a menos que haya confirmación histopatológica de metástasis.
- En candidatos quirúrgicos con metástasis pulmonar solitaria, se recomienda que se realice la metastasectomía si no hay evidencia de enfermedad maligna extrapulmonar y no hay mejor tratamiento disponible.
- En pacientes con CPNCP y un nódulo satélite en el mismo lóbulo (sin metástasis mediastinales o a distancia) se recomienda como tratamiento la resección mediante lobectomía.
- En pacientes con cáncer de pulmón sospechado o probado y un nódulo satélite en el mismo lóbulo, se recomienda no realizar otros estudios del nódulo satélite.
- En pacientes con tumores pulmonares sincrónicos candidatos a cirugía se recomienda la resección anatómica de ambas lesiones. El abordaje secuencial se recomienda para los tumores contralaterales.
- En pacientes en quienes se sospecha la presencia de dos CPNCP primarios, se recomienda una exhaustiva búsqueda de un cáncer primario extratorácico para excluir que ambas lesiones pulmonares correspondan a metástasis. En pacientes en los que durante la cirugía se encuentra una lesión tumoral maligna en otro lóbulo, no sospechada previamente, se recomienda la resección de cada lesión, si la reserva funcional es adecuada y no hay compromiso N2.
- En pacientes con tumores primarios CPNCP N0-1 sincrónicos resecables y una metástasis cerebral única, sin metástasis en otros sitios, se recomienda la resección o ablación radioquirúrgica de la metástasis y también la resección del tumor primario.
- La estadificación TNM de los tumores sincrónicos corresponde al del tumor más avanzado colocando entre paréntesis el número de tumores observados. Ej: T1bN0M0 + T1aN0M0 = T1b(2)N0M0 (estadio Ib).
- En pacientes con CPNCP metacrónico considerados para una resección quirúrgica curativa, se recomienda la misma modalidad de estadificación aconsejada para cualquier tumor de pulmón.
- En pacientes con tumor pulmonar metacrónico candidatos a cirugía se recomienda la resección oncológica de la lesión.

### Nódulos pulmonares ipsilaterales

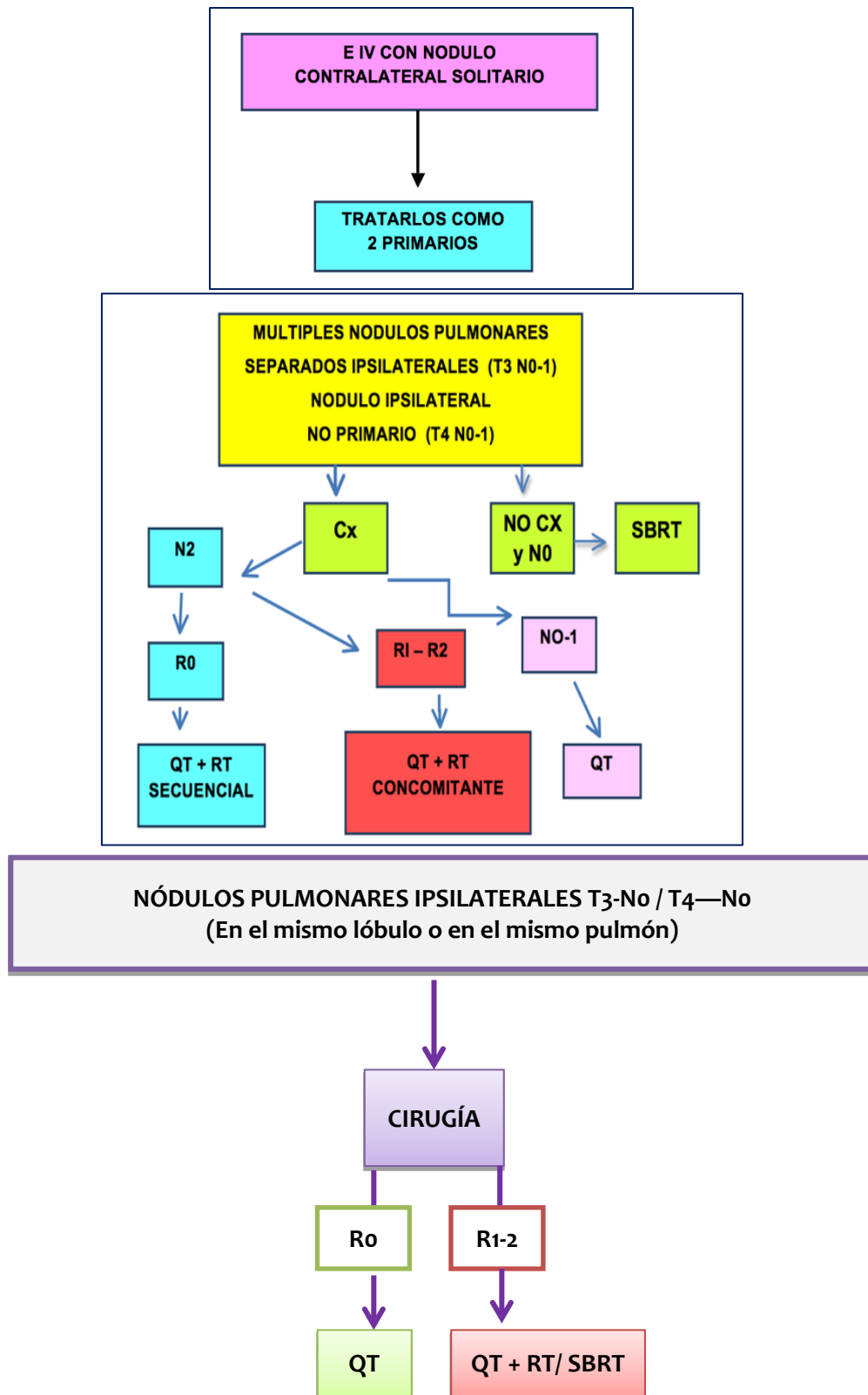
El tratamiento preferente de inicio es la Cirugía. GR A

- a. R0, en este caso se recomienda QT adyuvante postoperatoria.
- b. Si se obtiene R1 ó R2, se recomienda QT+RT (CRT) postoperatoria (ver Anexo 2: Técnicas y dosis en Generalidades del Tratamiento Radiante, Dosis Recomendadas para Tratamientos RT e IMRT, ítem b) (5,8-13).

### SBRT EN PACIENTES CON TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES SINCRONICOS O MULTIFOCALES

SBRT Puede ser considerada una opción de tratamiento curativa para pacientes con tumores múltiples sincrónicos o meta-crónicos, ya que tienen índice de control tumoral equivalentes y toxicidad similar a tumores únicos, pero disminución de los índices de sobrevida total (1, 2, 3, 4).

También puede ser considerada como opción curativa en pacientes con tumores pulmonares múltiples post-neumonectomía, obteniendo control tumoral equivalente a tumores únicos, pero a expensas de aumento de toxicidad pulmonar en pacientes con capacidad ventilatoria limitada (5, 6, 7).



**Referencias**

- 1- Griffioen GH, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Treatment of multiple primary lung cancers using stereotactic radiotherapy, either with or without surgery. *Radiother Oncol.* 2013;107(3):403-408.
- 2- Creach KM, Bradley JD, Mahasittiwat P, Robinson CG. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of multiple primary lung cancers. *Radiother Oncol.* 2012;104(1):19-22.
- 3- Shintani T, Masago K, Takayama K, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(5):e91-96.



- 4- Lou F, Huang J, Sima CS, Dycoco J, Rusch V, Bach PB. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;145(1):75-81; discussion 81-72
- 5- Thompson R, Giuliani M, Yap ML, et al. Stereotactic body radiotherapy in patients with previous pneumonectomy: safety and efficacy. J Thorac Oncol. 2014;9(6):843-847.
- 6- Simpson DR, Sanghvi P, Sandhu AP. Lung stereotactic body radiotherapy for earlystage NSCLC in patients with prior pneumonectomy: a case report. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(11):1513-1516.
- 7- Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, de Jaeger K, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of stereotactic radiotherapy for a new clinical stage I lung cancer arising postpneumonectomy. Cancer. 2009;115(3):587-594

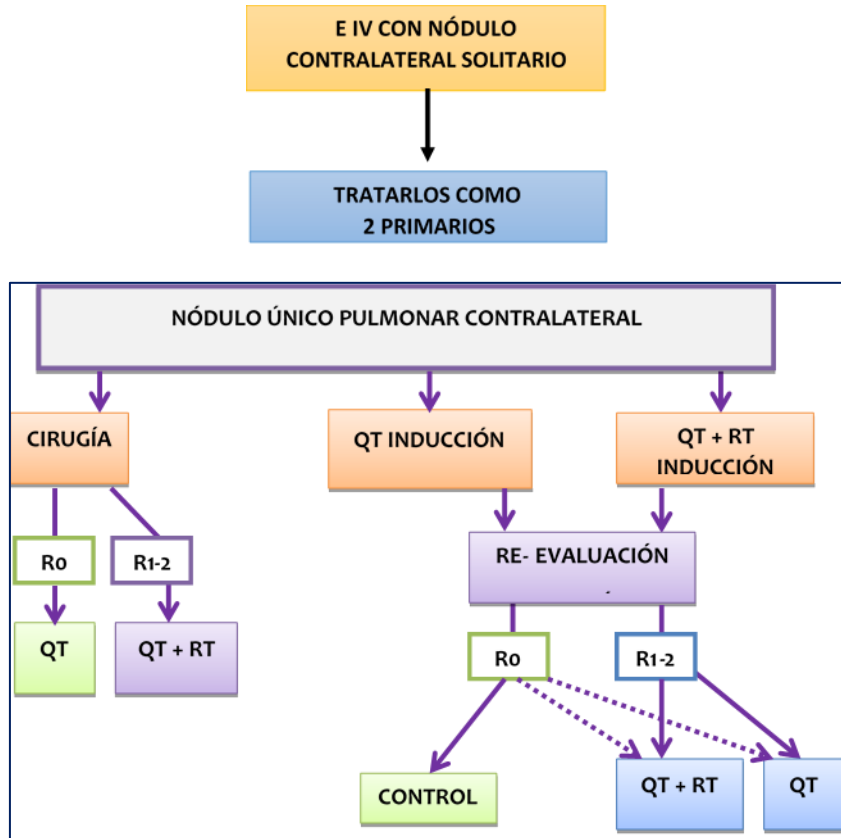
**Nódulo único pulmonar contralateral.**

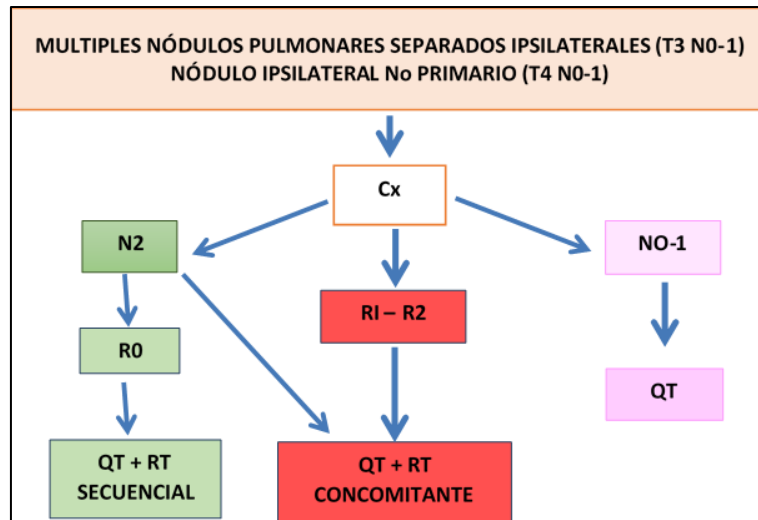
**Estadio IV (T1-4 N0 M1a)**

Si los nódulos son contralaterales y se los considera como primarios simultáneos, la opción aconsejada es la Cirugía, seguida de QT adyuvante si es R0 ó QT+RT si fuese R1-2.

En caso de ser necesaria una inducción con: a) QT ó b) QT+RT, se re-evalúa la Cirugía a posteriori y si hay márgenes R0 pasa a Control ó QT ó QT+RT, lo que no hubiera hecho como inducción anteriormente.

En caso de R1-2, debería pasar a QT+RT ó QT lo que no hubiera recibido como inducción antes de la Cirugía (11).





### Metástasis cerebrales y adrenales aisladas

Los pacientes pueden ser considerados para resección con intenciones curativas de metástasis cerebrales aisladas siempre y cuando sea posible la resección del tumor pulmonar primario (1, 2) (GR C).

Las posibilidades terapéuticas incluyen la resección quirúrgica o la ablación radio-quirúrgica.

La supervivencia media a 5 años es del 15% aproximadamente.

Se sugiere la radioterapia holocraneana "adyuvante" debido a la reducción en la tasa de recaída local si bien no se ha demostrado mejoría en la supervivencia (1, 2, 3, 4).

### Referencias

1. Shen KR et al. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 Sep; 132(3 Suppl):290S-305S.
2. Hu C et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. Cancer 2006 May 1;106(9):1998-2004.
3. Aoyama H et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA 2006 Jun 7; 295(21):2483-91.
4. NCCN guidelines, Non Small Cell Lung Cancer, Version 1.2011

### Metástasis adrenales aisladas

Las metástasis adrenales se presentan hasta en el 30% de los pacientes con CP.

Se deben confirmar mediante biopsia, para poder diferenciar de adenomas de la adrenal.

Los pacientes con lesiones en suprarrenales solitarias y tumores primarios pulmonares reseccables, podrían beneficiarse de la resección quirúrgica de ambas lesiones (1, 2, 3, 4) (Grado de recomendación 1C).

Recientemente, dado el tratamiento ablativo local provocado, la SBRT es una opción viable en esta situación, ya que cumple los criterios de enfermedad oligometastásica. A la fecha, 10 estudios han mostrado la utilidad de la misma, evidenciando un control local a 2 años del 70%, la mayoría con dosis equivalentes mayores a 60 Gy (5).

### Referencias

1. Porte H, Siat J, Guibert B, et al. Resection of adrenal metastases from non-small cell lung cancer: a multicenter study. Ann Thorac Surg 2001; 71:981-985.
2. Mercier O, Fadel E, de Perrot M, et al. Surgical treatment of solitary adrenal metastasis from non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130:136-140.

3. Shen KR et al. Special treatment issues in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007 Sep; 132(3 Suppl):290S-305S.
4. NCCN guidelines, Non Small Cell Lung Cancer, Version 1.2011.
5. SBRT: A viable option for treating adrenal gland metastases. Edy Ippolito,<sup>3</sup> Rolando Maria D'Angelillo, Michele Fiore, Elisabetta Molfese, Lucio Trodella, and Sara Ramella. Rep Pract Oncol Radiother. 2015 Nov-Dec; 20(6): 484-490. Published online 2015 Jun 19. doi: 10.1016/j.rpor.2015.05.009

### **SBRT EN ENFERMEDAD AVANZADA**

#### **SNC 1 a 3 metástasis: Tratamiento con Radiocirugía craneal**

Un reciente estudio randomizado evaluó la función cognitiva en 213 pacientes con una a tres metástasis cerebrales, que recibieron Radiocirugía sola vs. Radiocirugía y radioterapia holocraneal. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de pulmón. A tres meses la rama de radio cirugía sola tuvo menos deterioro cognitivo en forma significativa respecto a la rama de radio cirugía y radioterapia cerebral, en ausencia de mejoría de sobrevida (6).

En pacientes con enfermedad cerebral limitada, menores a 3 cm, sin efecto de masa y PS 0-1, RC se considera tratamiento estándar.

#### **Enfermedad Oligo-metastásica:**

El tratamiento local definitivo para enfermedad metastásica limitada (1 a 5 sitios) o solitaria, logra una sobrevida prolongada en un grupo de pacientes altamente seleccionados con excelente performance status, que han recibido tratamiento radical de la enfermedad torácica primaria y la misma se encuentra controlada. (Oligo-progresión). El interés en las oligomts está fundado en el criterio de control de la enfermedad y eventualmente la cura.

Según el pronóstico podemos dividir a la Oligomts en:

- 1) Bajo Riesgo: Oligomts metacrónica OS 5 años 48%
- 2) Riesgo Intermedio Oligomts sincrónica y NO. OS 5 años 36%
- 3) Riesgo Alto: Oligomts sincrónica y N1-2. OS 5 años 14%

En pacientes con:

- a) Oligomts sincrónicas en el momento del diagnóstico, tienen mejoría del DFS con la QT del tratamiento de base + SBRT ó Cx.  
(Ver Dosis SBRT Anexo 2 Tabla 1)
- b) Oligomts metacrónicas con tratamientos radicales localizados (SBRT ó Cx), también mejoran la DFS
- c) Lesiones solitarias en el pulmón contralateral, que se consideren como Secundario Primario Sincrónico, se tratan radicalmente con Cx o SBRT

En una reciente publicación se comparó terapia consolidativa local versus mantenimiento u observación en pacientes NSCLC sin progresión luego de primera línea de avanzados, demostrándose que la entrega de radioterapia con o sin tratamiento sistémico en pacientes con hasta 3 sitios metastásicos prolonga período libre de enfermedad comparada con terapia de mantenimiento (7). El tratamiento definitivo con radioterapia ablativa para el status oligo-metastásico es una opción apropiada, para entregar altas dosis en forma segura en sitios comprometidos (8, 9).

#### **Pacientes con recaída local post radioterapia convencional:**

El uso de SBRT de rescate puede ser ofrecida en pacientes seleccionados debido a reportes favorables de control local y sobrevida.

Dichos pacientes requieren ser informados del aumento de toxicidad en forma significativa, principalmente a nivel pulmonar.

Varios esquemas han sido utilizados: 12 Gy x 4, 10 Gy x 5, 8 Gy x 5 y 20 Gy x 3.

Los autores concluyen que, a pesar de tener un perfil de seguridad aceptable, se requiere mayor información y seguimiento para demostrar la eficacia a largo plazo (1, 2).

**Pacientes con recaída local post SBRT**

Los pacientes seleccionados para un nuevo tratamiento con SBRT, requiere de un proceso altamente individualizado.

La recaída local post SBRT, se presenta en aproximadamente 5- 20% de los pacientes.

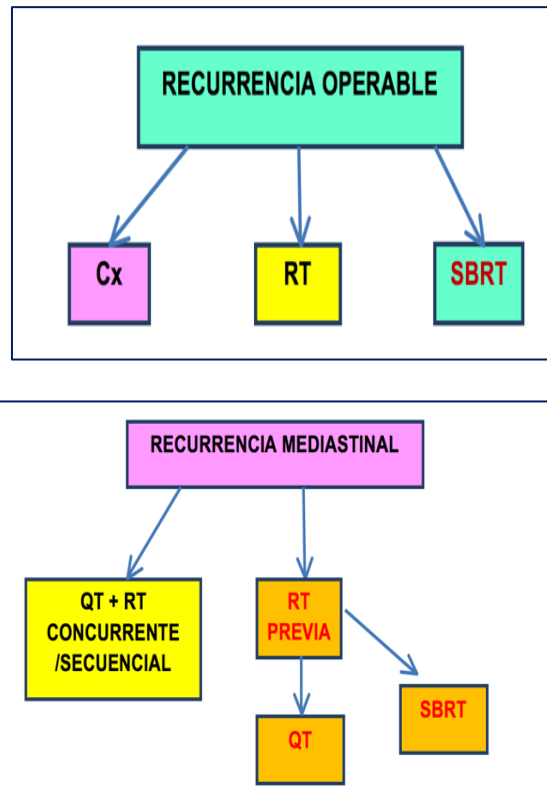
La literatura está limitada a dos series retrospectivas (3, 4).

**Pacientes con recaída luego de resección sublobar:**

Al igual que el caso anterior la decisión comprende un proceso individualizado.

Hay datos ilimitados en pacientes recaídos luego de resección sublobar y braquiterapia (5).

Los pacientes recibieron rescate con SBRT con una prescripción de 48 Gy en 4 fracciones.



**Referencias**

1. De Ruyscher D, Faivre-Finn C, Le Pechoux C, Peeters S, Belderbos J. High-dose re-irradiation following radical radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):e620-624.
2. De Bari B, Filippi AR, Mazzola R, et al. Available evidence on re-irradiation with stereotactic ablative radiotherapy following high-dose previous thoracic radiotherapy for lung malignancies. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(6):511-518.
3. Peulen H, Karlsson K, Lindberg K, et al. Toxicity after reirradiation of pulmonary tumours with stereotactic body radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2011;101(2):260-266.
4. Hearn JW, Videtic GM, Djemil T, Stephans KL. Salvage stereotactic body radiation therapy (SBRT) for local failure after primary lung SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(2):402-406.
5. Gill BS, Clump DA, Burton SA, Christie NA, Schuchert MJ, Heron DE. Salvage stereotactic body radiotherapy for locally recurrent non-small cell lung cancer after sublobar resection and i(125) vicryl mesh brachytherapy. *Front Oncol.* 2015;5:109.
6. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:401-409.
7. Gomez D, Blumenschein G, Lee J et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first line systemic therapy: a

multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncology*, published online october 2016, pages 1-11.

8. Salama JK, Chmira, Metha N et al. An initial report of a radiation dose-escalation trial in patients with one to five sites of metastatic disease. *Clini Cancer res* 2008;14:5255-5259.
9. Milano MT, Katz AW, Okunieff P. Patterns of recurrence after curative-intent radiation for oligometastatic confined to one organ. *Am J Clinical Oncology* 2010;33:157-163.

## TRATAMIENTOS PALIATIVOS

- **Control de la vía aérea central**
- **Control del derrame pleural**
- **Control del dolor**
- **Control de la tos**
- **Control de la disnea**
- **Control de la hemoptisis**
- **Control del síndrome de vena cava (SVCS)**
- **Control de los síntomas de las MTS a distancia:**
  - **metástasis cerebrales**
  - **compresión medular**
  - **metástasis óseas**

## CONTROL DE LA OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA AÉREA CENTRAL (VAC)

- Los pacientes con CP pueden tener afectación de la VAC por la lesión primaria o por la invasión loco regional.
- Los síntomas dominantes son la disnea, la hemoptisis y la tos. En algunas situaciones la severidad de los mismos puede requerir una intervención urgente.
- Factores dependientes del cuadro clínico general, la disponibilidad del equipamiento y del personal idóneo, así como la aceptación del paciente y de su familia a una intervención endoscópica de riesgo, dan lugar a una compleja situación ética.
- La evaluación clínica, el estudio por imágenes y la curva flujo volumen y flujos máximos, pueden orientar en el diagnóstico del compromiso de la vía aérea principal y de su severidad.
- La broncoscopia es fundamental para certificar el diagnóstico y establecer un plan de tratamiento adecuado de acuerdo a la naturaleza del compromiso: invasión de la vía aérea por el tumor, compresión extrínseca, o una forma combinada.
- Es muy frecuente que el tratamiento endoscópico logre una mejoría de la disnea y la hemoptisis. El control de la tos es más complicado, ya que suele tener múltiples causas.

### Estrategias terapéuticas

En la urgencia es primordial, lograr la estabilización del paciente asegurando la vía aérea.

Esto se puede obtener a través de la broncoscopia rígida, y de no ser posible por la intubación oro traqueal (1).

**La broncoscopia rígida** es el mejor método para resolver la obstrucción ya que es más rápido y seguro, permitiendo recuperar la vía aérea y el mejor control del sangrado. Se consigue restablecer la vía aérea y extubar al paciente en la mayoría de los casos (2,3). Además requiere de menos accesorios que la broncoscopia flexible.

Cuando el crecimiento tumoral es endoluminal, la resección mecánica con el broncoscopio, así como la evaporación y reducción del tumor endoluminal se puede lograr más efectivamente con el auxilio del láser y del electrocauterio, logrando la re permeabilización de la vía aérea (4,5,6).

**La broncoscopia flexible** contando con la ayuda de la aplicación del láser, el electrocauterio y balón de dilatación pueden ser una alternativa a la broncoscopia rígida (5, 6).

La colocación de un Stent, resulta imprescindible cuando la vía aérea central está comprometida por compresión extrínseca: permite recuperar la luz de la vía aérea y una efectiva hemostasia (7). Esto puede requerir previamente mejorar la estenosis con dilatación.

Cuando la obstrucción de la vía aérea no genera una situación de urgencia otros métodos como la crioterapia, el tratamiento fotodinámico, la braquiterapia o la radioterapia externa puede ser efectivos (8, 9, 10).

### Referencias

1. Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1278.
2. Seijo LM, Sterman DH. Interventional pulmonology. *N Engl J Med* 2001; 344:740.
3. Colt, HG, Harrell, JH. Therapeutic rigid bronchoscopy allows level of care changes in patients with acute respiratory failure from central airways obstruction. *Chest* 1997; 112:202
4. Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P et al. Endoscopic treatment of malignant airway obstructions in 2008 patients [published erratum of serious dosage error appears in *Chest* 1997 May; 111(5):1476]. *Chest* 1996; 110:1536.
5. Edell ES, Cortese DA. Photodynamic therapy: Its use in the management of bronchogenic carcinoma. *Clin Chest Med* 1995; 16:455.
6. Hetzel M, Hetzel J, Schumann C, et al. Cryorecanalization: A new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1427.
7. Nori D, Allison R, Kaplan B et al. High dose-rate intraluminal irradiation in bronchogenic carcinomas: Technique and results. *Chest* 1993; 104:1006.
8. Dumon JF. A dedicated tracheobronchial stent. *Chest* 1990; 97:328.
9. Lee P, Kupeli E, Mehta AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer: laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy. *Clin Chest Med* 2002; 23:241–256
10. Coulter TD, Mehta AC. The heat is on: impact of endobronchial electrosurgery on the need for Nd-YAG laser photoresection. *Chest* 2000; 118:516–521.

**Manejo Radiante de la Obstrucción Bronquial**

La **Radioterapia (RT) externa** es un tratamiento no invasivo alternativo, factible, siempre que el paciente no presente una obstrucción severa que ocasione una atelectasia, ya que los índices de respuesta solo son del 20 al 50% (1). Por otro lado, se debe tener en cuenta el tiempo de comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento radiante: 71% de los pacientes presentaron evidencia de re-expansión completa de atelectasia cuando iniciaron RT dentro de las dos primeras semanas vs 23% al empezar más tardíamente (2).

Distintos fraccionamientos son los utilizados:

4 Gy x 5 fracciones, 3 Gy x 10 fracciones, 2.5 Gy x 15 fracciones, de acuerdo al estado general del paciente.

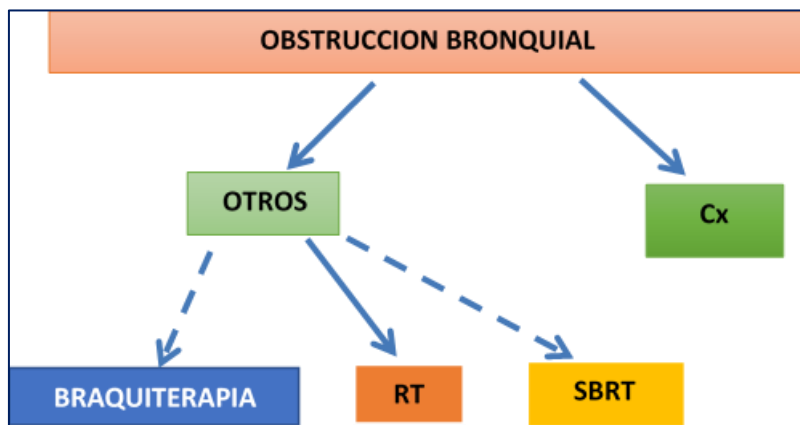
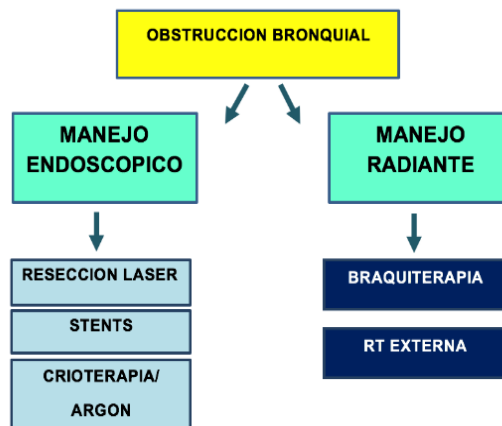
La **braquiterapia endobronquial** ofrece un tratamiento paliativo con índices de recanalización y mejoría de la sintomatología, reportados entre el 60% al 80%.

Es un tratamiento de probada eficacia, aún en caso de tumores endo-luminales con presencia de componente extra bronquial. Como precaución para su indicación, consignar la posibilidad de haber recibido radioterapia en dicha localización en forma previa.

Un metaanálisis de Cochrane comparó ambos tratamientos, concluyendo que la braquiterapia fue menos efectiva que en los pacientes tratados con RT externa (3).

**RECOMENDACIÓN:**

**En todos los pacientes con CP con disnea o hemoptisis dependientes del compromiso de la vía aérea central, deben evaluarse una intervención endoscópica para aliviar el síntoma.**



**Referencias**

- 1- Slawson RG et al, Radiation Therapy in bronchogenic carcinoma. Radiology. 1979, 132(1):175-176
- 2- Reddy SP et al, Total atelectasis of the lung secondary to malignant airway obstruction. Response to radiation therapy. Am J Clinical Oncology. 1990; 13(5):394-400



- 3- Cardona AF et al, Palliative endobronchial brachytherapy for non small cell lung cancer. Cochrane database syst rev. 2008(2): CD004284

### CONTROL DEL DERRAME PLEURAL

El performance status y el score de Karnofsky se asocian a mortalidad en pacientes con derrame pleural relacionado a CP. La mediana de supervivencia media es de 6 meses. Si el índice de Karnofsky es <30 la supervivencia es de aproximadamente 1 mes; pero si es >70 alcanza los 13 meses (1, 2).

El primer tratamiento es siempre la toracocentesis evacuadora. Permite valorar la posibilidad de expansión del pulmón y el tiempo de recidiva. Es infrecuente ver edema por re-expansion en toracocentesis evacuadoras con aguja, por lo cual se recomienda drenar la mayor cantidad posible de líquido. El procedimiento debe suspenderse en caso de tos, dolor torácico o disnea (1,2).

La pleurodesis permite el sellamiento pleural y disminuye la posibilidad de reacumulación del derrame. El talco es el agente esclerosante mas efectivo (1, 2, 5). Aún en casos donde la aposición pleural es parcial la pleurodesis puede mejorar el cuadro (1, 2). En casos de fallo de la pleurodesis inicial el tratamiento depende de la expectativa de vida. Si la misma es inferior a 3 meses, sólo se recomienda el uso de toracocentesis repetida (1).

La toracoscopía está indicada para realizar la pleurodesis en pacientes con buen performance status (5).

*Los catéteres intrapleurales conectados a una bolsa de evacuación o frasco de vacío son un buen recurso para pacientes con corta expectativa de vida y como alternativa a la realización de punciones repetidas. Se prefieren catéteres finos (1, 4, 5). La tasa de éxito es menor que la toracoscopía y requiere internación domiciliaria.*

#### Referencias

1. Mark E Roberts, Edmund Neville, Richard G Berrisford, et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax 2010; 65: ii32-ii40.
2. Siyamek Neragi-Miandoab. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. Lung Cancer 2006; 54: 1-9.
3. Porcel Pérez JM. Manejo práctico del derrame pleural. An Med Interna (Madrid) 2002; 19 (4): 202-208.
4. Victoria Villena Garrido, Jaime Ferrer Sancho, Luis Hernández Blasco. NORMATIVA SEPAR Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch Bronconeumol 2006; 42(7):349-72.
5. Carol Tan, Artyom Sedrakyan, John Browne. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. Eur J of Card Thor Surg 2006; 29: 829—838.

### CONTROL DE LA TOS

La tos se encuentra hasta en el 65% de los pacientes con CP como síntoma inicial (1). Puede ser productiva o no productiva. Indica habitualmente el compromiso de la vía aérea debido a la localización de los receptores tusígenos (2,3).

- Los opioides constituyen la mejor terapia farmacológica de supresión de la tos (2, 3, 5). La codeína es el opioide más utilizado con esta finalidad (2, 3, 4, 5).
- Basados en conversiones equi-analgésicas no hay opioides que resulten mejores que otros en el control sintomático (4).
- El uso de broncodilatadores y corticoides para el tratamiento de patologías comórbidas (Ej. Bronquitis crónica) generaría mejoría sintomática en los pacientes con CP (Grado de recomendación 1B) (2, 3, 4, 5).

#### Referencias

1. Vaaler AK et al, Obstructive atelectasis in patients with small cell lung cancer: incidence and response to treatment. Chest 1997; 111:115–120
2. Kvale P et al, Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129(1 Suppl):147S-153S.
3. Kvale PA et al, Palliative Care in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) American College of Chest Physicians. Chest 2007; Sep; 132(3 Suppl):368S-403S.
4. Molassiotis A et al, Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: report of a UK Task Group on Cough. Cough 2010 Oct 6; 6(1):9.

5. Molassiotis A et al, Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD007881. Review.

### CONTROL DE LA DISNEA

La disnea es uno de los síntomas más frecuentes de los pacientes portadores de un CP. Se ha reportado hasta en el 46% de los pacientes con enfermedad avanzada (1).

Los opioides constituyen el pilar fundamental de este tratamiento (3). Un metaanálisis de 18 estudios randomizados demostró la efectividad de los mismos en el tratamiento de la disnea (2, 3, 4).

- Los opioides son significativamente mejores que el oxígeno en la paliación de la disnea en pacientes hipoxémicos y no hipoxémicos (Grado de recomendación 1C) (5).
- No hay evidencia que avale la efectividad del uso de benzodicepinas en el tratamiento de la disnea aunque algunos datos indican que su uso suplementario al de los opioides podría ser de utilidad (Grado de recomendación 2C) (6, 7).

### Referencias

1. Vainio A et al, Symptom Prevalence Group. (1996) Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12:3–10
2. Kvale PA et al, Palliative Care in Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) American College of Chest Physicians. *Chest* 2007 Sep; 132(3 Suppl) :368S-403S.
3. Viola R. et al, The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2008; 16:329–337.
4. Jennings A et al, A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002; 57:939–944.
5. Clemens K. et al, Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. *Support Care Cancer* 2009; 17:367–377.
6. Simon ST et al, Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; 20;(1):CD007354.
7. Navigante AH et al, Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(1):38-47.

### CONTROL DEL SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR (SVCS)

La VCS tiene una pared fina, flujo de baja presión y está rodeada de numerosos ganglios. Puede sufrir compresión extrínseca, invasión o infiltración directa de su pared, trombosis intraluminal o una combinación de los mecanismos precedentes.

El estudio por imágenes recomendado es la angiotomografía. La venografía en general se realiza en el curso de la colocación de un stent endovascular.

El diagnóstico histológico o citológico es un requisito antes de iniciar la terapia adecuada en pacientes con SVCS asociado a patología maligna, especialmente porque el 60% de los pacientes se presentan sin diagnóstico previo de cáncer.

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento es doble. Por un lado paliar la obstrucción al flujo venoso de la VCS y por otro tratar la neoplasia pulmonar subyacente.

Recomendaciones:

- En pacientes con SVCS que presentan estridor, compromiso respiratorio o depresión del sistema nervioso central, se recomienda la urgente colocación de un stent endovascular seguido por radioterapia.

El stent percutáneo permite una rápida resolución de la obstrucción venosa con un mínimo discomfort y una rápida recuperación, ideal para pacientes en cuidados paliativos o estadios avanzados de CP. Ante la recidiva del SVCS la recolocación de un nuevo stent es una opción válida.

- En pacientes que reciben RT de emergencia por compromiso severo de la vía aérea, se sugiere un tratamiento hipofraccionado con altas dosis de corticoides para minimizar el riesgo de obstrucción de la vía aérea (GR C).

Para los demás casos, si las imágenes son consistentes con malignidad, se requiere el diagnóstico histológico antes de iniciar la terapia oncológica.

- Para pacientes con tumores quimiosensibles no diagnosticados previamente, se recomienda la quimioterapia sistémica, como sería usada en ausencia de SVCS (GR C).

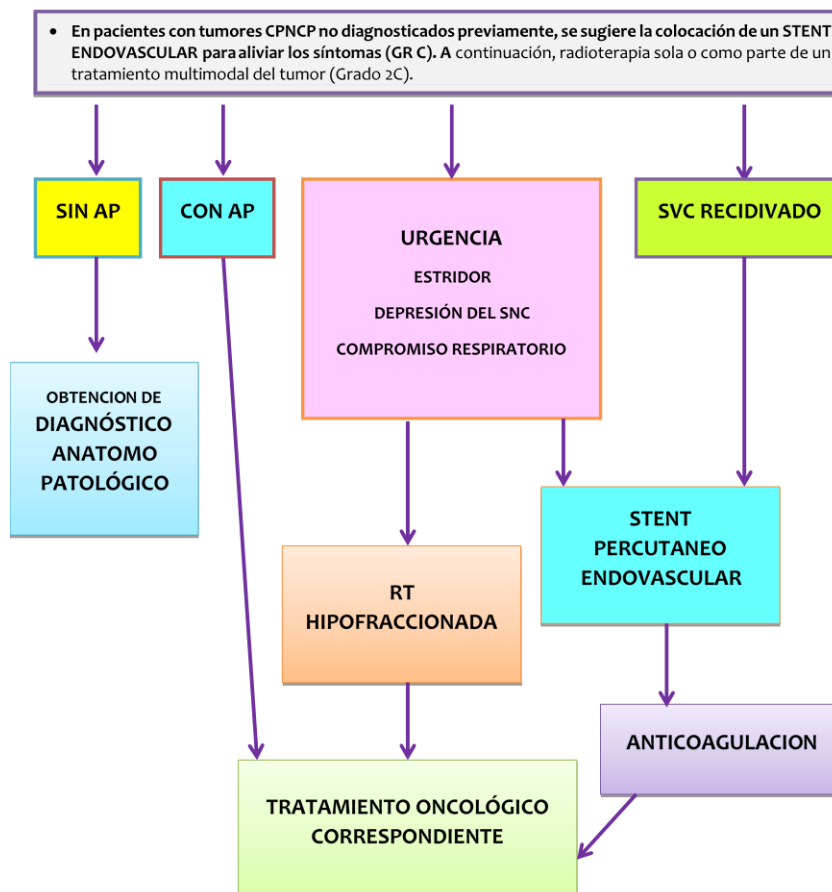
Si los pacientes tienen síntomas severos, la colocación de un stent endovascular puede usarse para aliviar rápidamente los síntomas.

- En pacientes con tumores CPNCP no diagnosticados previamente, se sugiere la colocación de un stent endovascular para aliviar los síntomas (GR C). A continuación, radioterapia sola o como parte de un tratamiento multimodal del tumor (Grado 2C).
- En pacientes previamente tratados con progresión de su enfermedad o recidiva y SVCS sintomático, se sugiere la colocación de un stent endovascular para aliviar los síntomas (Grado 2B).

El tratamiento específico del tumor debe ser considerado en cada caso, basado en los tratamientos previos y el pronóstico general.

- Se sugiere la anticoagulación en aquellos pacientes a quienes se les colocó un stent endovascular, (Grado 2C).
- Se recomienda que los pacientes con CPNCP T4 N0-1 (Estadío IIIA) con SVCS, sean evaluados por un grupo multidisciplinario que incluya un cirujano torácico con experiencia en cáncer de pulmón, para determinar si el paciente es operable.
- **La cirugía no se recomienda si hay compromiso N2 (Grado 1C).**

### ALGORITMO SINDROME DE VENA CAVA SUPERIOR



### CONTROL DE LA HEMOPTISIS

La hemoptisis aparece en el 7-10% de los pacientes con cáncer de pulmón, y es más frecuente en pacientes con lesiones centrales de la vía aérea que en lesiones periféricas del parénquima pulmonar.

La hemoptisis leve no suele requerir ningún procedimiento broncoscópico, pero las hemoptisis de mayor cuantía pueden precisar tratamientos más específicos. La hemoptisis amenazante o severa en los pacientes con cáncer de pulmón tiene peor pronóstico, que la producida por otras causas.

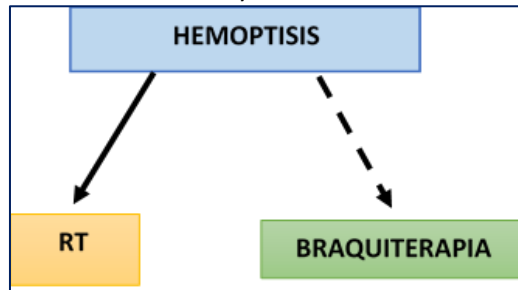
Tratamiento

El manejo debe enfocarse en función del origen del sangrado, como objetivo controlar el síntoma.

- Cuando la hemoptisis no es amenazante y el tumor es resecable, el mejor tratamiento es la resección quirúrgica, siempre que el paciente sea operable.
- Si el tumor no es resecable, la radioterapia paliativa tiene claras indicaciones en enfermos incurables con síntomas como hemoptisis, ya que la cirugía en estos casos no suele ser una alternativa debido a que son generalmente pacientes con enfermedad avanzada y, por lo tanto, no candidatos a la resección. Por lo general, la radioterapia suele utilizarse cuando se han agotado el resto de opciones terapéuticas. El tratamiento se puede administrar mediante radioterapia externa o braquiterapia de alta dosis.

Radioterapia externa: 30 Gy en 10 fracciones, 5 Gy en 3 fracciones o 4 Gy en 5 fracciones (esquemas muy hipofraccionados con los que se obtienen los mismos resultados que con un fraccionamiento estándar).

Braquiterapia de alta dosis: 2 fracciones de 8 Gy o 3 fracciones de 5-7 Gy.



**Referencias**

- 1- G. Rodrigues, G. Videtic, R. Sur, A. Bezjak, J. Bradley, C.A. Hahn. Palliative thoracic radiotherapy in lung cancer: An American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol*, 1 (2011), pp. 60-71
- 2- <http://dx.doi.org/10.1016/j.prro.2011.01.005> . Medline

**CONTROL DE LOS SINTOMAS DE MTS A DISTANCIA**

**METÁSTASIS ÓSEAS**

La incidencia de metástasis óseas secundarias a carcinomas y la grave repercusión funcional que provocan son motivos de constante atención en la práctica clínica habitual. El dolor es el síntoma más frecuente y suele aparecer como primer síntoma de forma progresiva, constante, no cede con el reposo, se exacerba con el descanso nocturno y con pobre respuesta a los analgésicos habituales, dichos síntomas pueden comenzar antes de que la metástasis sea evidente en los estudios diagnósticos.

Tratamiento

El tratamiento de las metástasis óseas es multidisciplinario teniendo como objetivo mejorar el dolor, recuperar la función de forma rápida y duradera para conseguir, si es posible, autonomía para las actividades cotidianas habituales.

- Médico (Bisfosfonatos + Analgésico)
- Quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia
- Cirugía seguida de RT postoperatoria
- Radioterapia (Ver Anexo 2: 1 – Dosis Recomendada: RT Paliativa)
- Radiofármacos

**Referencias**

1. Manual Práctico de Oncología Radioterapia. SEOR
2. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf)

## COMPRESIÓN MEDULAR

La compresión medular constituye una de las principales urgencias en oncología y/o radioterápica, puesto que el retraso en el diagnóstico y/o en el inicio del tratamiento puede dar lugar a déficit neurológicos irreversibles. El síndrome de compresión medular es el resultado de la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas que forman la cola de caballo, debido a cualquier lesión relacionada con la enfermedad neoplásica de base. Las causas más frecuentes de compresión medular son las metástasis óseas vertebrales, aunque también puede estar provocada por metástasis intradurales, o incluso intramedulares, la invasión tumoral directa por neoplasias adyacentes, y tumores primarios medulares.

El cuadro clínico es muy característico en la mayoría de los casos, y se inicia con dolor progresivo de espalda que aumenta con los movimientos, parálisis, pérdida sensitiva y de control de esfínteres hasta llegar a la compresión completa medular. La velocidad de instauración de la sintomatología es lo que determina la urgencia del cuadro clínico. La clave para evitar llegar a la instauración de la compresión medular está en el diagnóstico y la instauración de tratamiento de forma precoz. La historia clínica y la exploración hacen sospechar el cuadro clínico y el nivel afectado. La técnica óptima de imagen que sirve de diagnóstico y planificación del tratamiento es la resonancia magnética (RM).

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento es conservar y/o recuperar la función neurológica, junto con la disminución y/o resolución de la sintomatología dolorosa, consiguiendo con ello mejorar la calidad de vida del paciente.

- Médico (Corticoides)
- Cirugía seguida de RT postoperatoria en 2 semanas (30 Gy en 10 fracciones )
- Radioterapia: Debe iniciarse de manera urgente, si la tetraplejía o paraplejía total presenta > 24 horas de evolución y dolor controlado, el tratamiento radioterápico puede ser diferido.

Única fracción de 8 Gy, pacientes con enfermedad metastásica diseminada, expectativa de vida de menos de 6 meses e histología desfavorable.

30 Gy en 10 fracciones, pacientes con histologías favorables.

Se puede afirmar que en pacientes con buen pronóstico, el tratamiento de elección es la cirugía, siempre seguida de radioterapia. Si existe mal pronóstico o el paciente no es candidato a cirugía, la opción es la radioterapia de inicio

### Referencias

- 1- Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. Lancet Oncol 2005.
- 2- Rades D, Veninga T, et al. Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. J clin Oncol. 2007.
- 3- Manual Práctico de Oncología Radioterapia. SEOR

## METÁSTASIS CEREBRALES

A) El tratamiento radiante de los pacientes con mts. cerebrales por CPCNP sin mutación conductora ("driver mutation"), depende del pronóstico (1)

- a. Clase I:  $\leq 65$  años con PS índice de Karnofsky (IK)  $\geq 70\%$ , sin mts. en otros órganos y tumor 1° controlado
- b. Clase II: Todos los pts. con IK  $\geq 70\%$ , que no cumplan algunos otros ítem de Clase I
- c. Clase III: IK  $< 70\%$

Los pts. Clase I ó II se tratan con Cx o SRS, para los pts. clase III es conveniente cuidados paliativos o RTHE. QUARTZ (4,5)

- a. Pts. con 1 mts: pueden tratarse con: a) Cx , b) SRS y c) Cx + SRS del Lecho
- b. Pts. con hasta 4 mts.: SRS. (2)

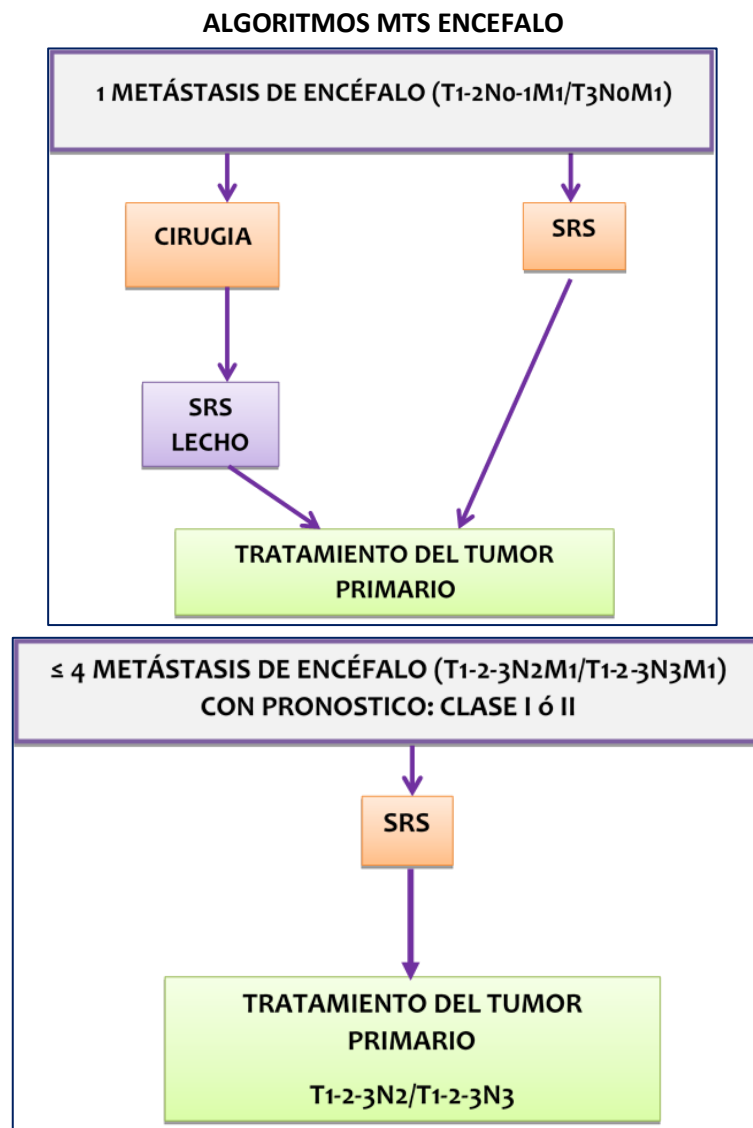
- c. Hay trabajos que llegan a tratar hasta 10 mts. con SRS
- d. No se demostró ventajas en OS con RT Holoencefálica (RTHE) post Cx ó SRS. (6)
- e. La RTHE post SRS no está indicada y en los pts.  $\leq 50$  años, no mejora la OS y empeora la calidad de vida

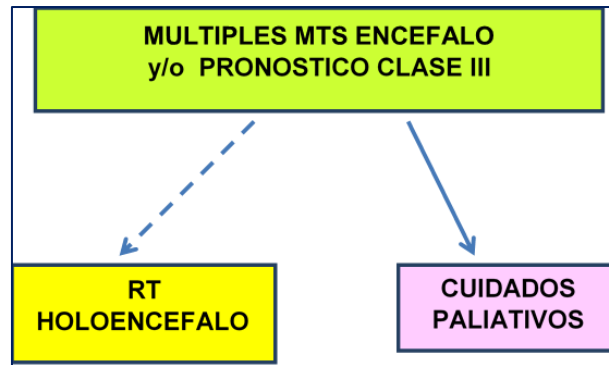
Las dosis de SRS 18 – 20Gy en 1Fx  
 Las dosis de RTHE 30Gy-10 Fx 3Gy – 20Gy- 4Fx 5Gy. (3)  
 En pts. con mts. asintomáticas que no recibieron QT sistémica, puede indicarse la QT antes del tratamiento RTHE

B) En pts. con mutación conductora (EGFR (Receptor factor de crecimiento epidérmico), (ALK (Receptor tirosin quinasa)), si están asintomáticos pueden comenzar tratamiento con TKIs (Gifitinib-Erlotinib) y retrasar la aplicación de RTHE. (6)

C) En estudios randomizados en pts. con CPCNP y mts. cerebrales los tratamientos con SRS sola tuvieron menos deterioro cognitivo que los que recibieron SRS + RTHE, sin mejora de la OS (7).

D) En pts. con enfermedad cerebral limitada:  $\leq 3$  cm diámetro y  $\leq 4$  mts. y buen PS, el tratamiento de SRS sola se considera estándar.





**Referencias**

1. Sperduto PW, Kased N, Roberge D et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 419–425.
2. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 387–395.
3. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4: CD003869.
4. Mulvenna PM, Nankivell MG, Barton R et al. Whole brain radiotherapy for brain metastases from non-small lung cancer: quality of life (QoL) and overall survival (OS) results from the UK Medical Research Council QUARTZ randomised clinical trial (ISRCTN 3826061). *J Clin Oncol* 2015; 33(20 Suppl); abstr 8005.
5. Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non-small-cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC) Protocol 95-1. *Ann Oncol* 2001; 12:59–67.
6. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:710–717. 152.
7. Pöttgen C, Eberhardt W, Grannass A et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non-small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4987–4992.

## ANEXO 1

### ESCALAS DE PERFORMANCE STATUS (PS)

El estado general de un paciente oncológico, es un valioso elemento clínico que permite tomar decisiones en cuanto a manejo y clarificar en gran medida su pronóstico. Existen al menos 2 escalas, que a través de la objetivación del nivel de sintomatología y del grado de deambulación o postración, determinan niveles o magnitud de compromiso de este estado general.

#### Escala de la E.C.O.G. (East Cooperative Oncology Group).

Evalúa el estado funcional como:

- 0-** Completamente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades que realizaba antes de la enfermedad, sin restricción.
- 1-** Restringido en la actividad física extrema pero capaz de llevar a cabo un trabajo sedentario o de carga liviana, por ejemplo, el trabajo de oficina.
- 2-** Ambulatorio y capaz de realizar todos los auto-cuidado, pero no para llevar a cabo cualquier actividad de trabajo más de 50% de las horas de día.
- 3-** Capacidad de autocuidado limitado, confinado a una cama o una silla más del 50% de las horas del día.
- 4-** Completamente incapaz, no puede realizar el autocuidado por sí mismo. Totalmente confinado a una cama o una silla.
- 5** – Muerto

#### Indice de Karnofsky

La puntuación de Karnofsky es un método que mide el rendimiento de los pacientes en las actividades de la vida diaria. La calificación ha demostrado ser útil no sólo para seguir el curso de la enfermedad (déficit por lo general progresivo y finalmente la muerte), sino también un factor pronóstico: los pacientes con más alta (el mejor) puntuación de Karnofsky en el momento del diagnóstico del tumor tiene la mejor supervivencia y calidad de la vida en el transcurso de su enfermedad.

#### Puntuación:

- 100%** - normal, sin evidencia de enfermedad
- 90%**- Capaz de realizar sus actividades normales con sólo síntomas menores
- 80%** - Actividad normal con esfuerzo, algunos de los síntomas
- 70%**- Capaz de realizar actividades de autocuidado, pero incapaz hacer actividades normales
- 60%**- Requiere asistencia ocasional
- 50%** - Requiere una asistencia considerable
- 40%** - Incapaz, requiere de asistencia especial
- 30%** - Discapacidad grave
- 20%** - Muy enfermo, exige un tratamiento de apoyo activo
- 10%** - Moribundo

## ANEXO 2

### GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO RADIANTE

#### Técnica y Dosis

El mayor desafío de la RT es mejorar la relación terapéutica, lo que significa alcanzar una mayor probabilidad de curación con menor morbilidad. Un análisis de la National Cancer Data Base (NCDB) encontró que el uso de RT3D o IMRT mejoró la supervivencia en pacientes en estadio III, en comparación con los tratados con RT2D.

Los tratamientos con técnica 3D conformados y/o la IMRT, son los aconsejados preferentemente para los estadios II y III. Sin embargo, cuando RT3D e IMRT se evaluaron por separado, no hubo



mejor supervivencia con IMRT, y los beneficios de la IMRT se limiten a grupos específicos de pacientes. Otro análisis de (NCDB) sugirió una mejora a 5 años de la supervivencia media con IMRT para tumores T3 y T4. La IMRT facilita una reducción de la dosis a los órganos sanos adyacentes, como el corazón, esófago, médula y pulmones.

Estas tecnologías, requieren de una mayor precisión en su planificación, para ello se realiza una TC de simulación, colocando al paciente en posición supino con los brazos sobre la cabeza e inmobilizado con apoyabrazos o alpha cradle (posicionamiento que será repetido a diario para su tratamiento, por lo cual debe ser cómodo y fácilmente reproducible para el paciente). Los cortes topográficos deben realizarse cada 5 mm desde la glotis hasta por debajo del diafragma. Se debe determinar el PTV (*planning tumor volumen*, volumen tumoral planificado), teniendo en consideración el GTV (gross tumor volumen, volumen tumoral visible y adenopatías) + CTV (clinical tumor volumen, volumen tumoral incluyendo posible compromiso microscópico) y márgenes para el movimiento del blanco y errores del posicionamiento diario. Se aconseja la determinación del GTV por TC y/o PET-TC. La energía de fotones a utilizar para irradiar los blancos ubicados en parénquima pulmonar aconsejada es de 6-10 MV (riesgo de infra-dosis del tumor con altas energías en la interfase tumor- parénquima pulmonar)

**1. Dosis recomendada para tratamientos de 3D conformada e IMRT :**

**RT Pre-operatoria**

- 40–50Gy/2Gy por Fx, tratamiento concomitante.
- 40–45Gy/1.5Gy-2Gy por Fx, tratamiento acelerado (Definitivo o Secuencial).

El uso de mayores dosis en RT Preoperatoria (60-63Gy) no está estandarizado, solo se utilizaría dentro de protocolos.

**RT Post-operatoria**

- 50-54Gy/1.8-2Gy por Fx, margen negativo.
- 54-60Gy/1.8-2Gy por Fx, margen microscópico positivo o extensión extracapsular.

El protocolo Lung ART está evaluando este esquema terapéutico adyuvante: Cx + QT adyuvante vs Cx + QT adyuvante + RT 54Gy secuencial.

**RT definitiva (QT + RT Concomitante o Secuencial)**

- QT + RT Concomitante: Fraccionamiento Estándar 60-66Gy /1.8-2Gy por Fx/d en 30-33 días.

Los tratamientos Acelerados no son práctica estándar en QT+RT concomitante. Hay que evitar la prolongación del tratamiento más allá de 7 semanas.

- QT + RT Secuencial: Fraccionamiento Acelerado 66Gy/2.75Gy por Fx/d en 24 días, que tendría mejores valores en OS.
- QT+RT Concomitante de “Inducción”: Hiperfraccionamiento 45Gy/1.5Gy por 2Fx/d. Evaluación en dos brazos:

- 1- QT+RT Concomitante Adaptativa “boost” hasta 65-71Gy
- 2- Cx

**RT situaciones especiales**

- Metástasis en SNC: Radiocirugía, 18-20 Gy en una única fracción, 1 día.  
Holoencéfalo 30Gy en 3 Gy por Fx/d o 20Gy en 5Gy por Fx/d
- Enfermedad oligo-metastásica: (Ver Dosis – Anexo 2 Tabla 1)
- Vértice pulmonar (Pancoast): RT pre-operatoria 45-46Gy/1.8-2Gy por Fx/d + QT

**RT paliativa**

- Enfermedad obstructiva (Síndrome de vena cava y/o obstrucción bronquial) 30-45Gy/3Gy por Fx/d, en 2-3 semanas
- Metástasis óseas **con** compromiso de partes blandas: 20Gy/4Gy por Fx/d o 30Gy/ 3Gy por Fx/d, en 1-2 semanas.

- Metástasis óseas **sin** compromiso de partes blandas: 8Gy/8Gy por Fx/d (única fracción) o 30Gy/3Gy por Fx/d, en 2 semanas.
- Cualquier metástasis en paciente con bajo PS 8Gy/8Gy por Fx/d (única fracción) o 20Gy/4Gy por Fx/d, en 1 semana.

### **Radioterapia guiada por imágenes**

La radioterapia guiada por imágenes (IGRT, por sus siglas en inglés) es el uso de imágenes durante el tratamiento radiante para mejorar la precisión y exactitud de la administración del mismo. En el caso del cáncer de pulmón la IGRT tiene indicación para tratar aquellos tumores que experimenten mayor movilidad, y/o estén próximos a estructuras críticas como las mediastinales. Los aceleradores lineales de radioterapia equipados con tecnologías de toma de imágenes, le permiten al médico obtener imágenes del tumor antes y durante el tratamiento. Mediante la comparación de estas imágenes con imágenes de referencia tomadas durante la simulación, se puede ajustar la posición del paciente y/o los haces de radiación para entregar una dosis de radiación adecuada al tumor.

En las últimas dos décadas los desarrollos tecnológicos, ya sea, de delineación de blancos, manejo de movimiento, planificación conformada e imagen guiada han permitido el desarrollo y la implementación de SBRT, una estrategia que emplea dosis ablativa de radioterapia sobre el target tumoral en 1 a 5 fracciones. El principio mayor de esta modalidad terapéutica es la pronunciada caída del gradiente de dosis por fuera del tumor, contribuyendo a que las estructuras normales vecinas no estén expuestas a dosis ablativas de radiación. Con la evidencia acumulada estudio prospectivo y retrospectivos, la radioterapia ablativa estereotáctica (SBRT) se considera ahora el estándar de tratamiento para los pacientes médicamente inoperables con CPNCP en estadio temprano periférico. La SBRT utiliza márgenes pequeños para la incertidumbre de posicionamiento, facilitado por la tomografía computarizada de 4 dimensiones (4DCT).

Para preparar el tratamiento (RT4D), a cada paciente se le realiza una TC de simulación en la posición en la que va a ser tratado. Uno de los principales problemas que presenta la irradiación de los tumores pulmonares es el movimiento debido a la respiración y en menor medida al latido cardíaco, que hace necesario irradiar el tumor con un margen de tejido pulmonar sano alrededor para asegurar que el tumor recibe la dosis necesaria. Para solucionar este problema, la TC-4D (4 dimensiones) ofrece información de la posición del tumor al estudiar su comportamiento lo largo de todo el ciclo respiratorio, existiendo unidades de tratamiento que administran la radiación de forma sincronizada con la respiración de cada paciente lo que permite reducir las dosis sobre los órganos sanos adyacentes. Las nuevas tecnologías ofrecen una alternativa en estos casos, como son el *tracking* y el *gating* respiratorio en radioterapia, es decir, la sincronización del tratamiento con el movimiento respiratorio. En el *gating* localizamos el tumor y demás órganos de riesgo en un momento determinado del ciclo respiratorio, mientras que en el *tracking* realizamos un «rastreo» del tumor y de los órganos de riesgo a lo largo del ciclo respiratorio, siendo entonces fundamental contar con una buena adquisición de imágenes y una correlación de las mismas con cada fase del ciclo respiratorio.

### **2. Dosis recomendadas para SBRT**

Dosis por fracción  $\geq 5$ Gy. Rango: 5 Gy a 34 Gy por fracción

Número de fracciones 5. Rango: 1 a 5

***La entrega de dosis debe ser realizada en forma segura y precisa debido a altas dosis por fracción y escasas sesiones, mediante IGRT y RT 4D***

Tabla1. Dosis Sugeridas de acuerdo a las distintas localizaciones

LOCALIZACIÓN	DOSIS
<b>PERIFÉRICO</b>	18 Gy x 3 Fracciones
<b>MUY PERIFÉRICO</b>	12 Gy x 5 Fracciones
<b>CENTRAL</b>	10-11 Gy x 5 Fracciones
<b>SUPERCENTRAL</b>	7.5 Gy x 8 Fracciones

Tabla 2. Restricciones para Histograma Dosis Volumen (HDV) de tejidos normales

ESTRUCTURA	LIMITE
MEDULA ESPINAL	Max $\leq 50$ Gy
PULMÓN	MLD* $\leq 20$ Gy V20* $\leq 35\%$ V5 $\leq 65\%$
CORAZÓN	V40 $\leq 80\%$ V45 $\leq 60\%$ V60 $\leq 30\%$ Mean $\leq 35$ Gy
ESOFAGO	Dosis Media $\leq 34$ Gy Max $\leq 105\%$ de dosis prescripta
PLEXO BRAQUIAL	Max $\leq 66$ Gy

- MLD (mean total lung dose)
- V20 = % de "Total Lung" que recibe 20 Gy
- "Total Lung" = Pulmón Izq + Pulmón Der – CTV (clinical target volume) o PTV (planning target volumen) (es la totalidad del pulmón restante funcionando)
- Vxx : % del órgano de riesgo que recibe  $> xx$  Gy

<b>Estructura</b>	<b>Tipo</b>	<b>Volumen</b>	<b>Dosis/1Fx</b>	<b>Dosis/3Fx</b>	<b>Dosis/5Fx</b>
<b>Bronquios</b>	<i>Dosis Max</i>	None	<13.3 Gy	<23.1 Gy	<33 Gy
	<i>Volumen(cc)</i>	<0.5cc	12.4 Gy	18.9 Gy	21 Gy
<b>Esófago</b>	<i>Dosis Max</i>	None	<15.4 Gy	<25.2 Gy	<35 Gy
	<i>Volumen(cc)</i>	<5cc	11.9 Gy	17.7 Gy	19.5 Gy
<b>Grandes Vasos</b>	<i>Dosis Max</i>	None	< 37 Gy	< 45 Gy	< 53 Gy
	<i>Volumen(cc)</i>	<10cc	31 Gy	39 Gy	47 Gy
<b>Corazón</b>	<i>Dosis Max</i>	None	< 22 Gy	< 30 Gy	< 38 Gy
	<i>Volumen(cc)</i>	<15cc	16 Gy	24 Gy	32 Gy
<b>Pulmón (D e l)</b>	<i>Vol. to Spare</i>	>1000cc	7.4 Gy	12.4 Gy	13.5 Gy
	<i>Vol. to Spare</i>	>1500cc	7 Gy	11.6 Gy	12.5 Gy
<b>Costilla</b>	<i>Dosis Max</i>	None	< 30 Gy	< 36.9 Gy	< 43 Gy
	<i>Volumen(cc)</i>	<1cc	22 Gy	28.8 Gy	35 Gy
<b>Tráquea</b>	<i>Dosis Max</i>	None	< 20.2 Gy	< 30 Gy	< 40 Gy
	<i>Volumen(cc)</i>	<4cc	10.5 Gy	15 Gy	16.5 Gy

### ANEXO 3

#### RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS MUESTRAS DE TEJIDO Y CITOLÓGICAS

##### Para equipos de Cirugía, Endoscopia, Imágenes y Patología

Estas recomendaciones son válidas para el procesamiento habitual, pero indispensables para estudios de inmunohistoquímica y moleculares, porque de ellas depende la posibilidad de conservar la antigenicidad y recuperar ácidos nucleicos.

- Colocar las muestras en formol en forma inmediata, cuidando de cubrir las muestras en forma completa, minimizando el tiempo desde la toma de la muestra a la fijación.
- Es recomendable anotar la fecha y hora en la que se colocó la pieza o biopsia en formol en la solicitud de estudio.
- Remitir lo más rápido posible las muestras a los Servicios o Laboratorios de Patología, o establecer comunicación para que las muestras sean retiradas.
- Fijación: Utilizar formol buffer al 10% (No usar Bouin ni otros fijadores) durante 6-12 horas las muestras pequeñas y 8-18 horas para muestras mayores. Es recomendable que el patólogo se asegure que el formol que se use está bien preparado cuando no lo provee. Usar descalcificadores basados en EDTA, no en ácido nítrico.
- Punciones bajo control radioscópico o TC: Es recomendable que el patólogo esté presente durante el procedimiento, no sólo para evaluación de la representatividad de la muestra sino para adecuación del material, previendo posibles estudios moleculares. Se recomienda realización de extendidos y coágulos para inclusión.
- No se recomienda tomar muestras que vayan directamente a estudios moleculares sin el diagnóstico y revisión del patólogo, porque se debe confirmar la presencia de tumor en la muestra antes de realizar otros análisis.

### ANEXO 4

#### Grados de recomendación

- A. Extremadamente recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan ampliamente a los perjuicios).
- B. Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan a los perjuicios).
- C. Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz, pero los beneficios son muy similares a los perjuicios y no puede justificarse una recomendación general).
- D. Desaconsejable (al menos moderada evidencia de que la medida es ineficaz o de que los perjuicios superan a los beneficios).
- I. Evidencia insuficiente, de mala calidad o contradictoria, y el balance entre beneficios y perjuicios no puede ser determinado.

**Todas las recomendaciones tienen grado B, excepto donde esté específicamente indicado.**