

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

CONSENSO NACIONAL INTER-SOCIEDADES SOBRE CARCINOMA DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS (CPNCP)

Marzo de 2012

Instituciones Participantes:

Academia Argentina de Cirugía

Asociación Argentina de Cirugía

Asociación Médica Argentina

Asociación Argentina de Oncología Clínica

Asociación Argentina de Bronco-Esofagología

Asociación Argentina de Medicina Respiratoria

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

Sociedad Argentina de Cancerología

Sociedad Argentina de Cirugía Torácica

Sociedad Argentina de Patología

Sociedad Argentina de Radiología

Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

Convocadas por la Academia Nacional de Medicina, por intermedio del Instituto de Estudios Oncológicos, ante la iniciativa de la Asociación Argentina de Oncología Clínica y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, las entidades autoras, miembros del Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas y del Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, avalan 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.

TABLA DE CONTENIDO

EPIDEMIOLOGÍA	pág 4
Incidencia, prevalencia y supervivencia	
Factores genéticos	
Factores de riesgo	
Quimioprevención	
TIPOS HISTOLÓGICOS	pág 12
Clasificación OMS, 2004	
Clasificación IASLC/ATS/ERS para Adenocarcinomas	
Recomendaciones para muestras pequeñas	
EXTENSIÓN (TNM)	pág 18
Descripción 7a edición del TNM	
Recomendaciones para el estudio de piezas quirúrgicas	
Factores de pronóstico	
DIAGNÓSTICO	pág 26
Pesquisa y detección temprana	
Síntomas	
Diagnóstico por imágenes	
Broncoscopia	
Nódulo solitario de pulmón	
Estadificación mediastinal	
Detección metástasis a distancia	
Estrategias para la estadificación	
Evaluación de la función respiratoria	
TRATAMIENTO DE ESTADÍOS I Y II	pág 46
Tratamiento quirúrgico	
Tratamiento radiante	
TRATAMIENTO DE ESTADÍO III	pág 53
Quimio- radioterapia	
Quimioterapia asociada a cirugía	
Combinación quimio-radioterapia de inducción y cirugía	
Tratamiento radiante	
Quimioterapia adyuvante	
TRATAMIENTO DE ESTADÍO IV	pág 65
Primera línea de tratamiento	
Terapia de mantenimiento	
Segunda línea de tratamiento	
TRATAMIENTO DE SITUACIONES ESPECIALES	pág 74
Tumores de la pared costal, de bronquios próximos a la carina y mediastino	
Vértice pulmonar	
Nódulos satélites	
Metástasis cerebrales y adrenales aisladas	
TRATAMIENTOS PALIATIVOS	pág 84
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 91

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).

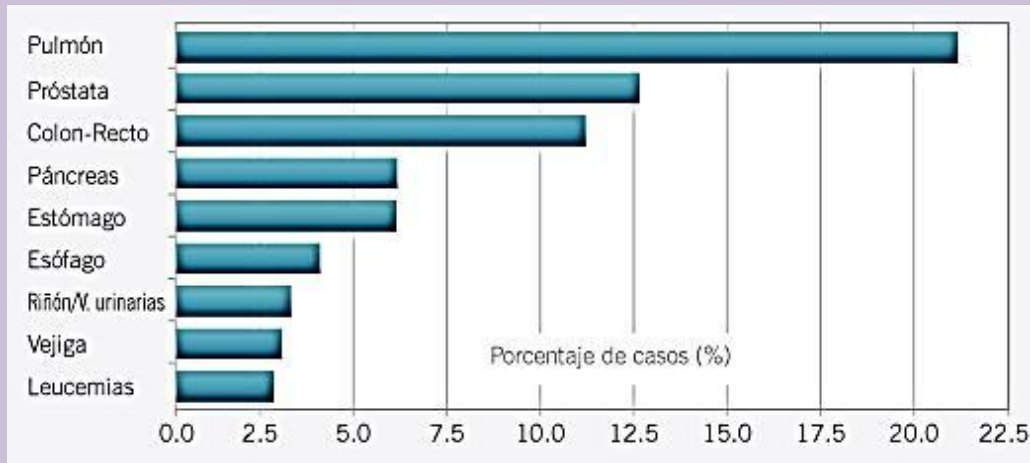
El CP como causa de mortalidad ha ido en aumento. A principios del siglo XX el CP era un tumor muy poco frecuente con una mortalidad anual de 10 por 100.000 hombres. En 1950, ya había aumentado la incidencia seis veces lo que motivó que se realizaran los primeros estudios epidemiológicos que vincularon 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

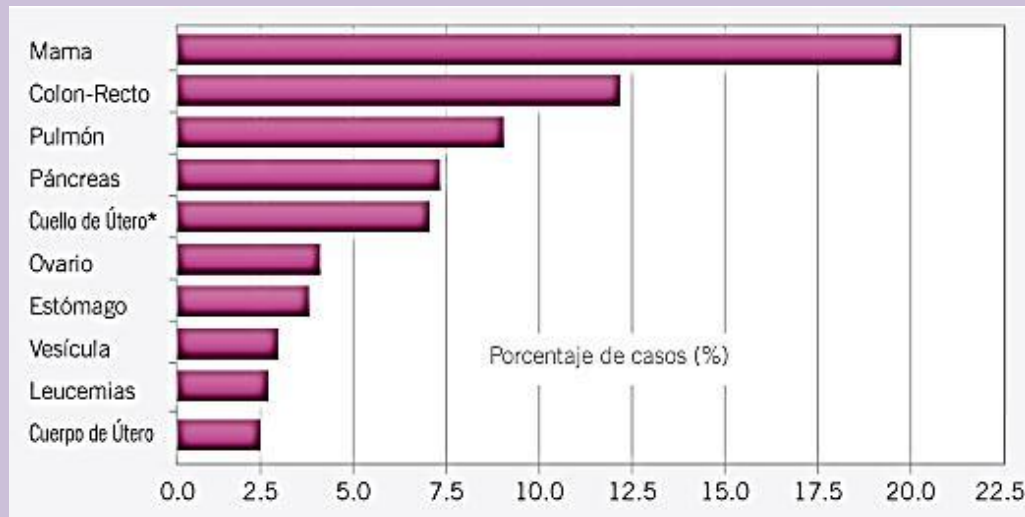
disminuido tanto en hombres como en mujeres jóvenes. En otros países de Europa la incidencia sigue en aumento (4,5).

En nuestro país el CP, fue responsable en 2008 de 10296 casos nuevos (9,8% de la incidencia de cáncer), sin discriminar por sexos, con 8.916 defunciones (15,4% de la mortalidad por cáncer) (6). El CP fue la causa principal de muerte por cáncer. Sin embargo, se observan diferencias importantes según sexo ya que el 73% de las muertes por este cáncer se produjeron en hombres (7).

Mortalidad por cáncer en hombres. Distribución relativa de las principales localizaciones. Argentina, 2008 (2)



Mortalidad por cáncer en mujeres. Distribución relativa de las principales localizaciones. Argentina, 2008 (2)



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. Loria, D. y Abriata, M.G. en base a los datos de Globocan 2008 y a los registros de mortalidad de la Dirección de Estadística e Información de Salud (DEIS) del Ministerio de Salud de la

Nación. Argentina, julio 2010. http://www.msal.gov.ar/inc/equipos_analisis.php

7. Abriata, M.G. en base a los registros de mortalidad de la DEIS. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina, julio 2010. http://www.msal.gov.ar/inc/equipos_analisis.php

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. 8th 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, Benhaim-Luzon V, Ayoub WB, Dari I, Laouamri S, Hamdi-Cherif M, Bartal M, Ayed 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, Hernanadez 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. *Pharmacoepidemiol 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 quimioprevención.

Referencias

- Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1-29.
- van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1393 S-1402S.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.

TIPOS HISTOLÓGICOS DEL CP

- **Clasificación OMS, 2004**
- **Clasificación IASLC/ATS/ERS para Adenocarcinomas**
- **Recomendaciones para muestras pequeñas**

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 2004 (1).

Tumores epiteliales malignos

- CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
 - Papilar
 - De células claras
 - De células pequeñas
 - Basaloide
- CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS
 - Carcinoma de células pequeñas combinado
- ADENOCARCINOMA
 - Adenocarcinoma, subtipos mixtos
 - Adenocarcinoma acinar
 - Adenocarcinoma papilar
 - Adenocarcinoma Bronquioloalveolar
 - No mucinoso
 - Mucinoso
 - Mixto no mucinoso y mucinoso
 - Adenocarcinoma sólido con producción de mucina
 - Adenocarcinoma Fetal
 - Carcinoma Mucinoso (“coloide”)
 - Cistoadenocarcinoma Mucinoso
 - Adenocarcinoma de células en anillo de sello
 - Adenocarcinoma de células claras
- CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES
 - Carcinoma de células grandes neuroendocrino
 - Carcinoma de células grandes neuroendocrino combinado
 - Carcinoma basaloide
 - Carcinoma linfoepitelioma-símil
 - Carcinoma de células claras
 - Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide
- CARCINOMA ADENOESCAMOSO
- CARCINOMA SARCOMATOIDE
 - Carcinoma pleomórfico
 - Carcinoma de células fusiformes
 - Carcinoma de células gigantes
 - Carcinosarcoma
 - Blastoma pulmonar
- TUMOR CARCINOIDE
 - Carcinoide típico
 - Carcinoide atípico
- TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES
 - Carcinoma mucoepidermoide
 - Carcinoma adenoide quístico
 - Carcinoma epitelial- mioepitelial
- LESIONES PREINVASIVAS
 - Carcinoma escamoso *in situ*
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Hiperplasia de células neuroendocrinas difusa pulmonar idiopática

• TUMORES MESENQUIMÁTICOS

- Hemangioendotelioma epitelioides
- Angiosarcoma
- Blastoma pleuropulmonar
- Condroma
- Tumor miofibroblástico congénito peribronquial
- Linfangiomas difusa pulmonar
- Tumor miofibroblástico inflamatorio
- Linfangiomiomatosis
- Sarcoma Sinovial
 - Monofásico
 - Bifásico
- Sarcoma de la arteria pulmonar
- Sarcoma de la vena pulmonar

Tumores epiteliales Benignos

- PAPILOMAS
 - Papiloma de células escamosas
 - Exofítico
 - Invertido
 - Papiloma glandular
 - Papiloma mixto de células escamosas y glandular
- ADENOMAS
 - Adenoma alveolar
 - Adenoma papilar
 - Adenomas del tipo de glándulas salivales
 - Adenoma de glándulas mucosas
 - Adenoma pleomórfico
 - Otros
 - Cistoadenoma Mucinoso

Tumores Linfoproliferativos

- Linfoma marginal de la zona B de tipo MALT
- Linfoma difuso de células grandes B
- Granulomatosis linfomatoide
- Histiocitosis de células de Langerhans

Tumores Miscelánea

- Hamartoma
- Hemangioma esclerosante
- Tumor de células claras
- Tumores de células germinales
- Teratoma
 - maduro
 - Inmaduro
- Otros tumores de células germinales
- Timoma intrapulmonar
- Melanoma

CLASIFICACIÓN IASLC/ATS/ERS PARA LOS ADENOCARCINOMAS DE PULMÓN

Un panel internacional multidisciplinario de expertos representando a la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la Asociación Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) tras un exhaustivo trabajo de revisión, consensuaron una nueva Clasificación de

adenocarcinomas de pulmón con fuerte relevancia clínica, que incluye lineamientos para el diagnóstico de muestras pequeñas y citológicas en casos no quirúrgicos (8).

Establece las siguientes categorías que pueden ser establecidas solamente en las piezas de resección:

- Lesiones preinvasoras
 - Hiperplasia adenomatosa atípica
 - Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm anteriormente Carcinoma Bronquioloalveolar)
 - No mucinoso
 - Mucinoso
 - Mixto (Mucinoso y no mucinoso)
- Adenocarcinoma mínimamente invasor (≤ 3 cm, predominantemente lepidico con invasión ≤ 5 mm)
 - No mucinoso
 - Mucinoso
 - Mixto (Mucinoso y no mucinoso)
- Adenocarcinoma invasor
 - Predominantemente lepidico (anteriormente Carcinoma Bronquioloalveolar no mucinoso con invasión > 5 mm)
 - Predominantemente acinar
 - Predominantemente papilar
 - Predominantemente micropapilar
 - Predominantemente sólido con producción de mucina
- Variantes de Adenocarcinoma invasor
 - Adenocarcinoma mucinoso invasor (anteriormente Carcinoma bronquioloalveolar mucinoso)
 - Coloide
 - Fetal
 - Entérico

Categorías de la clasificación IASLC/ATS/ERS en las que fue usado el concepto previo de Carcinoma bronquioloalveolar (BAC)

- Adenocarcinoma *in situ* (AIS) (no mucinoso o más raramente mucinoso)
- Adenocarcinoma mínimamente invasor (MIA) (no mucinoso o más raramente mucinoso)
- Adenocarcinoma predominantemente lepidico (no mucinoso)
- Adenocarcinoma predominantemente invasor con algún componente lepidico: incluye tumores resecaados con diagnóstico previo de AC mixtos y

algunos AC avanzados clasificados clínicamente como BAC no mucinosos

- Adenocarcinoma mucinoso invasor (previamente BAC imucinoso)

En esta clasificación se denomina AC *in situ* (AIS) si es menor o igual a 3 cm. La recomendación es discontinuar el uso del término Carcinoma Bronquioloalveolar (BAC), pero en la transición aclarar “anteriormente o previamente BAC” después de la nueva denominación.

Recomendaciones:

- Sólo puede establecerse el diagnóstico de certeza en el estudio de la totalidad del tumor.
- En estudios citológicos o biopsias pequeñas sólo se puede sugerir este diagnóstico.
- En el estudio intraoperatorio solo puede establecerse que la lesión tiene crecimiento predominantemente BAC o lepidico.
- El estudio intraoperatorio del margen de resección de estas lesiones es casi imposible si el mismo es próximo a la lesión.

Recomendaciones para el diagnóstico diferencial entre adenocarcinomas (ADC) y carcinomas escamosos (CE)

El diagnóstico diferencial entre CE y ADC, aún en biopsias pequeñas, debe ser lo más preciso posible dadas las actuales implicancias terapéuticas.

1. Diagnóstico morfológico (Hematoxilina y Eosina)

El primer criterio diagnóstico es el morfológico, de acuerdo a lo establecido por la OMS en 2004. El diagnóstico de CE requiere la presencia de puentes intercelulares o queratinización evidenciable como disqueratosis o perlas córneas, y el de ADC se realiza ante la presencia de luces glandulares y/o producción de mucina en forma de vacuolas.

2. Diagnóstico con técnicas especiales

El 2do criterio consiste en la utilización de técnicas auxiliares.

- histoquímicas: PAS diastasa y mucicarmín
- inmunohistoquímica (IHQ): paneles de anticuerpos o 2 anticuerpos como mínimo: TTF1 y p63

Se recomienda la utilización de PAS diastasa o mucicarmín cuando se observan vacuolas Intra- citoplasmáticas no categóricas de secreción; si con estas técnicas se demuestra que contienen mucina se define el diagnóstico de ADC poco diferenciado.

Si los criterios morfológicos y de histoquímica no son suficientes se deben utilizar, entonces, técnicas de IHQ (3, 4, 5, 6, 7).

MARCADOR	PATRÓN GLANDULAR	PATRÓN ESCAMOSO
TTF1	+	-
CK7	+	-
PROT. SURFACTANTE	+	-
NAPSINA	+	-
P63	-	+
CK20	-/+	-
CK5/6	-	+
CK 34βE12	-	+
Desmocolina-3	-	+

Debido a la necesidad de conservar la muestra para potenciales estudios moleculares predictivos de respuesta a pequeñas moléculas, se ha sugerido un panel mínimo en el diagnóstico diferencial entre ADC y CE por IHQ.

Utilizar un panel de al menos 2 marcadores: TTF1 y p63

	TTF1 (+)	TTF1 (-)
P63+	ADC	CE
P63-	ADC	ADC

Posibles resultados:

• TTF1 - / p63 +++	→	CE
• TTF1 + / p63 -	→	ADC
• TTF1 + / p63 focal	→	no infrecuente perfil de ADC
• Si en la muestra hay 2 poblaciones diferentes y separadas con reactividad categórica podría tratarse de	→	carcinoma adenoescamoso
• TTF1 - / p63 - =>	→	no infrecuente perfil de ADC

Confirmar que el tejido es viable, que conserva la antigenicidad.

Excluir otras neoplasias epiteliales (melanoma, linfoma, etc).

El **TTF1** es el mejor marcador (como único marcador) de ADC y como marcador de linaje ayuda a confirmar el diagnóstico de origen pulmonar en 75-80% de ADC pulmón.

p63 es un marcador recomendado para establecer diferenciación de células escamosas, con alta sensibilidad aunque en baja proporción también puede expresarse en adenocarcinomas.

p40, una de las isoformas de p63 (Δ Np63-p40) es un marcador de diferenciación escamosa (tanto tumoral como no tumoral) más específico (especificidad: 98%) que el marcador p63 habitualmente usado, que incluye ambas isoformas (especificidad: 60%) y con la misma sensibilidad (100%) (9, 10), pero aún no está disponible comercialmente.

El cuidadoso examen morfológico e interpretación estricta de IHQ con panel acotado de marcadores son suficientes y apropiadas herramientas para subtipificar los CPNCP.

RECOMENDACIONES PARA BIOPSIAS PEQUEÑAS

- que el término “CNCP no especificado de otra manera” (CPNCP- NOS), sea utilizado lo mínimo posible, aplicado sólo cuando un diagnóstico más específico no es posible por morfología y/o técnicas especiales
- aclarar si el diagnóstico se basó en microscopía de luz sola, o si se aplicaron técnicas especiales
- cuando no hay evidencia morfológica para definir el diagnóstico entre ADC y CE y la expresión de marcadores no es

categórica (p63- / TTF1+ focal), se recomienda diagnosticar CNCP y agregar una nota con la compatibilidad diagnóstica. Ej.: “Diagnóstico: CNCP, probable ADC. Observación: Se emplearon técnicas de IHQ para arribar a estas conclusiones.”

Los casos no claros pueden beneficiarse con la discusión en el equipo multidisciplinario:

- para determinar la necesidad de obtener otra muestra
- para definir si se deben implementar métodos moleculares para definir la estrategia terapéutica
- complementar con imágenes para diagnóstico (p.ej. nódulo pequeño periférico con vidrio esmerilado orienta hacia ADC)
- complementar con datos clínicos (p.ej. mujer joven, asiática, nunca tabaquista orienta hacia ADC)

Limitaciones

En el diagnóstico de muestras pequeñas se recomienda no utilizar las categorías diagnósticas de carcinoma de células grandes (CCG) y carcinoma pleomórfico, pues ambos son diagnósticos de exclusión tras descartar la diferenciación glandular o escamosa y requieren el estudio de la pieza quirúrgica.

- Cuando existen elementos fusiformes o células gigantes neoplásicas, el diagnóstico debe ser el CNCP con características de células gigantes o de células fusiformes
- Luego de descartar componente glandular o escamoso mediante

técnicas auxiliares, el diagnóstico es CNCP-NOS

En biopsias pequeñas o citología se recomienda diagnosticar siguiendo los siguientes lineamientos:

- Con definida diferenciación escamosa o glandular diagnosticar CE o ADC y aclarar en qué metodología se basó el diagnóstico
- Con algún nivel de incerteza diagnosticar CNCP, probable ADC o CE y aclarar en qué metodología se basó el diagnóstico
- Sin diferenciación escamosa o glandular luego de aplicar técnicas auxiliares diagnosticar CNCP-NOS

Referencias

1. 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.
2. Brambilla E. Lung cáncer: multidisciplinary approach for management. *Eur Resp J* 2010; 35:717-720
3. 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
4. Weynand B, Dôme F, Geers C, Van Goethem J, Hermans G, Praet M, Rimmelink M,

Vanwalleghem L, Vande Walle H, Verbeken E. Belgian consensus guidelines for the subtyping of NSCLC. *Belg J Med Oncol* 2010; 4:155-7

5. 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.
6. Monica V, Ceppi P, Righi L, et al: Desmocollin-3: A new marker of squamous differentiation in undifferentiated large-cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2009; 22:709-717.
7. Suzuki A, Shijubo N, Yamada G, et al: Napsin A is useful to distinguish primary lung adenocarcinoma from adenocarcinomas of other organs. *Pathol Res Pract* 2005; 201:579-586.
8. 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.
9. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. p40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2012; 25(3):405-15.
10. Pelosi G, Fabbri A, Bianchi F, Maisonneuve P, Rossi G, Barbareschi M, Graziano P, Cavazza A, Rekhtman N, Pastorino U, Scanagatta P, Papotti M. Δ 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.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

- Descripción 7a edición del TNM
- Recomendaciones para el estudio de piezas quirúrgicas
- Factores de pronóstico y predictivos

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Clasificación TNM de tumores malignos de pulmón. 7ª edición. 2009
TNM 7 (1) (2)

ESTADIO	T	N	M
Ca. oculto	Tx	No	Mo
Estadio 0	Tis	No	Mo
Estadio IA	T1a, T1b	No	Mo
Estadio IB	T2a	No	Mo
Estadio IIA	T1a, b	N1	Mo
	T2a	N1	Mo
	T2b	No	Mo
Estadio IIB	T2b	N1	Mo
Estadio IIIA	T1, T2	N2	Mo
	T3	N1, N2	Mo
Estadio IIIB	T4	No, N1	Mo
	Cualquier T	N3	Mo
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a
			M1b

T (tumor)

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

To: Sin evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma in situ

T1: tumor ≤ 3 cm, rodeado por pulmón o pleura, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar. (*)

T1a: tumor ≤ 2 cm

T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3 cm

(*) 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 se considera también T1a

T2: tumor > de 3 cm pero ≤ 7 cm

T2a: tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm

T2b: tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm

Tumor que invade bronquio principal a no menos de 2 cm de la carina

Tumor que invade la pleura visceral (PL1-PL2)

Tumor asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva pero sin comprometer todo el pulmón

T3: Tumor > 7 cm

o, tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras:

Pleura parietal (PL3), pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal,

- el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina pero sin involucrar la carina
- tumor con nódulo tumoral separado en el mismo lóbulo
- asociado a atelectasia o neumonía obstructiva de todo el pulmón

T4: Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras:

Mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina, o posee nódulo tumoral separado en otro lóbulo del mismo pulmón

N: Ganglios linfáticos regionales

NX: Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados

NO: Sin ganglios linfáticos metastásicos

N1: metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales peribronquiales y/o hiliares o intrapulmonares, incluidos ganglios con invasión directa.

N2: Metástasis en ganglios mediastínicos o subcarinales ipsilaterales

N3: Metástasis en ganglios linfáticos contralaterales mediastínicos; hilar, ipsi o contralateral; escaleno o supraclavicular

M: metástasis a distancia

MX: No puede ser evaluada la presencia de metástasis a distancia

Mo: Sin metástasis a distancia

M1: Presencia de metástasis

___ **M1a:** Nódulo tumoral separado en pulmón contralateral

Tumor con nódulos pleurales o derrame pleural o pericárdico positivo (*)

___ **M1b:** Metástasis a distancia

(*) Casi siempre la presencia de derrame pleural relacionado con tumor se acompaña de citología positiva. En casos excepcionales la citología es negativa, en líquidos no hemorrágicos ni exudativos y con datos clínicos concordantes para su negatividad no se debe considerar M1a

DATOS RELEVANTES A TENER EN CUENTA AL MOMENTO DE ESTABLECER EL pTNM

a. Tamaño tumoral

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

PUNTOS DE CORTE DEL TAMAÑO TUMORAL (2- 3- 5- 7)	
• ≤ 2 cm	T1a
• > 2 cm pero ≤ 3 cm	T1b
• > 3cm pero ≤ 5 cm	T2a
• > 5 cm pero ≤ 7 cm	T2b
• > 7 cm	T3

b. Invasión pleural

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

Correlación entre PL y T
T1 = PL0
T2 = PL1 o PL2
T3 = PL3

Si existe dificultad en establecer la invasión de pleura visceral (capa elástica no discernible, reduplicación prominente), se debe aplicar la Regla General N°4 del TNM y asignar la categoría más baja.

El compromiso de la cisura debe seguir considerándose T2 hasta que haya más estudios, teniendo en cuenta los otros factores descriptos (tamaño, etc).

c. Nódulos sincrónicos vs metástasis

Esta nueva clasificación ha cambiado la determinación del T y el estadio en presencia de nódulos tumorales satélites a la lesión principal (metástasis intrapulmonares).

RECOMENDACIONES PARA MÚLTIPLES NÓDULOS SINCRÓNICOS DE HISTOLOGÍA SIMILAR SEGÚN LOCALIZACIÓN	
• Igual lóbulo	T3
• Lóbulo diferente Ipsilateral	T4
• Pulmón Contralateral	M1a

Como regla general: cuando hay nódulos sincrónicos se efectúa estadificación de cada nódulo por separado.

Es controvertido el criterio para determinar si un nódulo separado del tumor principal es una metástasis o una lesión sincrónica, sobre todo en el caso de los adenocarcinomas.

Como regla general se debe considerar:

- si los tumores accesorios a la lesión principal tienen un componente in situ o son totalmente in situ (BAC), se consideran lesiones sincrónicas.
- si tienen la misma diferenciación: escamoso o células grandes se consideran metástasis.
- en el caso de adenocarcinomas si la morfología o los componentes son semejantes se considera metástasis (3).

Ante la presencia de tumores sincrónicos se utiliza el sufijo **m** para marcar la multicentricidad tumoral: p T (**m**) NM

Prefijos:

- 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 significa un N positivo.

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 (4).

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 (5).

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 y su grado de diferenciación, 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.

Si la lesión ha sido tratada previamente consignar el grado de respuesta (necrosis).

Referencias

1. Sobin LH, Gospodarowicz and Wittekind. *TNM Classification of malignant tumors*. Seventh edition. 2009. Wiley-Blackwell.
2. Goldstraw P, Crowley J, et al, on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participants Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Grouping in the Forthcoming Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706-714.
3. Girard N, Deshpande Ch, et al. Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1752-1764.
4. Butnor K, Beasley MB, Cagle P y col.. Protocol for the examination of specimens from patients with primary non-small cell carcinoma, small cell carcinoma or carcinoid tumor of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1552-1559.
5. Travis W. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th edition TNM Classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology* 2009;54:3-11

FACTORES DE PRONÓSTICO

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

Tipo histológico

El tipo histológico está asociado a una presentación clínica y evolución determinada. Los ADC presentan mayor potencial de metástasis a distancia que los CE y el grupo de CGC y el de Carcinomas sarcomatoides tienen peor pronóstico aún en estadios tempranos (1).

Asociación de subtipos histológicos de adenocarcinoma con el pronóstico (2-7)

Los adenocarcinomas pulmonares en el 90% de los casos presentan más de un patrón de crecimiento. Es importante describirlos y evaluar el porcentaje presente en cada uno de los mismos ya que están asociados a diferentes evoluciones clínicas.

Se describen tres grupos, de acuerdo a su potencial de dar metástasis:

- Bajo potencial de metástasis: los tumores que presentan un componente lepidico no mucinoso mayor al 50%, están asociados a pronóstico favorable.
- Alto potencial de metástasis: los pacientes con tumores que presentan predominio de **patrón sólido** tienen menor tasa de supervivencia a los 5 años (42% comparado con 66% de los subtipos no sólidos).

El patrón de crecimiento **micropapilar** debe ser considerado una variante histológica con agresividad similar al tipo sólido, ya que incluso en estadios tempranos está asociado a peor pronóstico.

- Potencial de metástasis intermedio: el patrón papilar y el acinar se correlacionan con un comportamiento biológico intermedio entre los de patrón lepidico y los sólidos y micropapilares.

Sistema de grados en el Adenocarcinoma (7)

No existe un sistema bien establecido para determinar grados histológicos o citológicos, que tengan una correlación con la evolución clínica.

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 (8, 9).

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 (Ki 67, p53, Rb, bcl-2, ciclina D1, inhibidores de quinasa dependiente de ciclina como p21 y p27), así como también moléculas de adhesión (E-caderinas, CD44), factores asociados a la angiogénesis, reparación de ADN (ERCC-1, RRM-1), incluso expresión, amplificación y mutación de EGFR, pero con resultados contradictorios en muchos casos.

Biomarcadores predictivos de respuesta a tratamientos blanco dirigidos (9)

- EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Se recomienda la determinación, por medio de técnicas de PCR- secuenciación, de mutaciones en los exones 18 a 21 del dominio tirosina quinasa del gen del EGFR, en los tumores de pacientes con enfermedad avanzada que deban iniciar una primera línea de tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR, o quienes sean potenciales candidatos a recibirlo (10). Las alteraciones más frecuentes (aproximadamente el 90% entre ambas) son: deleción en el exón 19 usualmente de 15 pares de bases, y la mutación CTG2CGG en el

nucléido 2573 en el exón 21, que resulta en la sustitución de leucina por arginina en el codón 858 (L858R). La presencia de mutación en el exón 20 que llevan a la sustitución T790M, han sido asociadas a resistencia a los TKI (11).

El estudio puede realizarse en muestras pequeñas de tejido y/o citológicas (biopsias endoscópicas, por punción, punción con aguja fina, etc), siempre que contengan al menos 70% de células tumorales sobre el total de células nucleadas. Si es necesario, debe realizarse macro o microdissección para alcanzar ese porcentaje que garantice la representatividad del estudio.

La detección de amplificación de EGFR por medio de técnicas de hibridación in situ (FISH, CISH, SISH) no se recomienda para predecir respuesta a TKI (11).

Existen anticuerpos comerciales para determinación por IHQ de las dos mutaciones más frecuentes de los exones 19 y 21, si bien su uso para determinar la respuesta a los TKI no es recomendable (12).

- Inmunohistoquímica EGFR (receptor, no mutación). La determinación por inmunohistoquímica del EGFR no tiene valor predictivo de la respuesta a tratamiento con TKIs. Sí se ha relacionado con la respuesta a drogas que actúan en la unión al ligando (cetuximab). Si bien los criterios para realizar el Score de expresión ya se han establecido queda por validar esta técnica y su aplicación como determinante de la utilización de cetuximab en pacientes con enfermedad avanzada (13).
- ALK. Se recomienda la determinación del gen de fusión ALK/EML4 en pacientes con tumores no escamosos. La técnica validada hasta la actualidad es mediante FISH (técnica de *break apart*). Se deben evaluar al menos 50 células tumorales con clara señalización con un control previo en un corte de H y E, para identificar dichas células. Se considera positivo el hallazgo de más del 15% de células con

señal indicadora de fusión ALK/EML4. Son indicadores de fusión la separación de las señales roja y verde o la presencia de señal roja sola (14).

- Existen anticuerpos para ser utilizados por IHQ para la determinación de ALK (clon diferente que el utilizado en el estudio de linfomas, ej: 5A4). Si bien algunos de ellos han demostrado alta sensibilidad y especificidad la negatividad con los mismos no descarta la presencia de fusión. Podrían utilizarse en el futuro para screening inicial, si el resultado es negativo se debe completar el estudio con técnica de FISH (15).

Referencias

1. Corrin B. *Pathology of the lungs*. Churchill Livingstone, Eds, 2000.
2. Bryant M, Albertus D, Kim S, Chen G, Brambilla C, Guedj M, Arima C, Travis W, Yatabe Y, Takahashi T, Brambilla E, Beer D. Clinically Relevant Characterization of Lung Adenocarcinoma Subtypes Based on Cellular Pathways: An International Validation Study. *PLoS ONE* 2010; 5(7):e11712. doi:10.1371/journal.pone.0011712.
3. Motoi, N, Szoke J, Riely G, Seshan V, Kris M, Rusch V, Gerald W, Travis W. Lung Adenocarcinoma: Modification of the 2004 WHO Mixed Subtype to Include the Major Histologic Subtype Suggests Correlations Between Papillary and Micropapillary Adenocarcinoma Subtypes, EGFR Mutations and Gene Expression Analysis. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:810-827.
4. Anami Y, Iijima T, Susuki K, Yokota J, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Nakasato Y, Okada M, Noguchi M. Bronchioloalveolar Carcinoma (Lepidic Growth) components is a more useful Prognostic Factor than Lymph Node metastasis. *J Thorac Oncol* 2009; 4:951-958.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Hisashi Saji et al. Prognostic significance of intratumoralvasucularinvasion 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.
 10. Mok T. Personalized medicine in lung cancer: what we need to know. *Nat Rev Clin Oncol*.
 11. Ellis P, Blais N, Soulieres, Ionescu D, et.al. Systematic Review and Canadian Consensus. Recommendations on the Use of Biomarkers in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:
 12. 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.
 13. Yousem S. Role of molecular studies in the diagnosis of lung adenocarcinoma. *Modern Pathology* 2012, 25:S11-S17.
 14. Pirker R, Pereira J, Von Pawel J, Krzakowski M, Ramiau R, Park K, de Martins F, Eberhardt W, Paz-Ares L, Störkel S, Schumacher K, Von Heyderbrek A, Celik I, O'Byrne K. EGFR as a predictor of survival for first line chemotherapy plus cetiximab in patients with advanced NSCLC, analisis from phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol*. 2012, 13: 33-42.
 15. Mc Leer-Florin A, Moro Sibilot D, Melis A, SalameireD., 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.

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 de la función respiratoria**

PESQUISA (*screening*) Y DETECCIÓN TEMPRANA

La eficacia de la radiología convencional como método de *screening* todavía se debate (1,2). En una revisión sistemática de cinco estudios que comparaban radiografías más frecuentes versus menos frecuentes (3,7), el grupo con radiografías más frecuentes no mostró beneficio en la reducción de la mortalidad por cáncer.

Varios estudios realizados en Japón con tomografía computada de baja dosis (TCBD)(8-10) mostraron que se detectaba una alta proporción de estadios I (>80%). El Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) realizado en los EEUU mostró que 96% de los cánceres detectados fueron resecaados quirúrgicamente (85% en estadio I) de los cuales 83% no habían sido identificados en las radiografías convencionales. Sin embargo, uno de los principales problemas es la alta tasa de lesiones benignas lo cual podría reducirse agregando tomografía de emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) (11). Sin embargo, otros estudios (12,13) no han mostrado reducción de la proporción de casos avanzados ni de la mortalidad. Si bien es evidente que la sensibilidad de la TCBD es mayor para la detección de tumores pequeños no hay suficiente evidencia que apoye la realización de detección masiva de sujetos de alto riesgo.

Existen algunos estudios de *screening* recientemente finalizados como el *National Lung Screening Trial* (NLST) con 50.000 fumadores o ex-fumadores y el *NELSON* con 20.000 fumadores o ex-fumadores ambos dirigidos a buscar reducción de la mortalidad que por su diseño podrían aportar en el futuro próximas respuestas que no tengan el inconveniente de los sesgos mencionados.

Por el momento no se recomienda el uso de *screening* masivo en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo debe mencionarse que en noviembre de 2010 el NLST comunicó resultados preliminares mostrando 20% menos muertes por CP en

el grupo sometido al *screening* con tomografía helicoidal de baja dosis (TCBD) (14). El artículo revisado fue publicado en el NEJM en Junio de 2011 y es el primer estudio randomizado y controlado que muestra que el *screening* de cáncer de pulmón tiene beneficios en términos de supervivencia. Tanto el United Kingdom Lung Screen (UKLS) como la Screening Task Force de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) han recomendado 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. Hasta tanto estos aspectos se definan y se decida la pertinencia en cada país de planes de *screening* nacional, en los pacientes individuales ambas sociedades recomiendan una discusión detallada con cada paciente acerca de los riesgos relacionados a la radiación y al hallazgo de lesiones indeterminadas. Este consenso recomienda la realización de un estudio riguroso de factibilidad y costo-efectividad de un programa nacional de *screening* y hasta tanto, la decisión para cada paciente en particular según el juicio individual de cada médico actuante en base al riesgo de CP y los potenciales efectos adversos.

Por el momento no hay evidencias para considerar mandatorio el *screening* masivo de todos los pacientes fumadores en forma indiscriminada.

Respecto a los biomarcadores no hay por el momento estudios adecuadamente validados para uso clínico.

Referencias

1. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H, et al. The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: four case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 2003; 41:29-36.
2. Manser R, Irving LB, Byrnes G, et al. Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Thorax* 2003; 58:784-789.

3. Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Screening for lung cancer: a critique of the Mayo Lung Project. *Cancer* 1991; 67 (Suppl):1155-1164.
4. Wilde J. A 10 year follow-up of semi-annual screening for early detection of lung cancer in the Erfurt County, GDR. *Eur Resp J* 1989, 2:656-662.
5. Brett GZ. Earlier diagnosis and survival in lung cancer. *BMJ* 1969, 4:260-262.
6. Freidman G, Collen MF, Fireman BH. Multiphasic health check up evaluation: 16 year follow up. *J Chronic Dis* 1986, 39:453-463.
7. Kubik A, Parkin DM, Khat M, et al. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomized controlled trial on a population of high-risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990, 45:26-33.
8. Nawa T, Nakagawa T, Kusano S. Lung cancer screening using low-dose spiral CT results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 2002; 122:15-20.
9. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, Tsuchiya R, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20:911-920.
10. Sone S, Li F, Yang ZG, Honda T, Maruyama Y, Takashima S, et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 2001; 84:25-32.
11. Bastarrika G, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, Montes U, Torre W, Spiteri N, et al. Early lung cancer detection using spiral computed tomography and positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1378-1383.
12. Bach PB, Jett JR, Pastorino U. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007;297:953-961
13. Black WC. Should this patient be screened for cancer? *Eff Clin Practice* 1999; 2:86-95.
14. National Lung Screening Trial (NLST) Initial Results. Fast Facts. <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/2011/NLSTFastFacts> (acceso marzo 28, 2011).

SÍNTOMAS

EL CP puede producir síntomas causados por el tumor primario, por compromiso del parénquima o invasión de estructuras vecinas, o debidos a las metástasis y/o a síndromes paraneoplásicos (1, 3, 4). La mayoría de los pacientes (87% al 94%) presentan síntomas al momento del diagnóstico (4).

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

Los síntomas son principalmente de origen respiratorio (tos, disnea, toracodinia y hemoptisis), por compromiso local del tumor primario o de las metástasis (1, 3, 5).

Estudios de laboratorio

Deben realizarse: hemograma, dosaje de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina, electrolitos, uremia, creatininemia y calcemia (3).

El hepatograma se altera con compromiso hepático extenso o bloqueo de conductos hepáticos, por lo tanto encontrar elevación de enzimas hepáticas sugiere la presencia de metástasis hepáticas (3).

La hipoalbuminemia es un factor de mal pronóstico (3).

Valores de urea, creatinina y electrolitos alterados, pueden ser indicadores de un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD) (5).

La hipercalcemia puede ser causada por un síndrome paraneoplásico o, con menor frecuencia, deberse a metástasis óseas (5).

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
5. 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

1. 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.
2. Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004; 24:149-153.
3. Titulaer M. et al, Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2010, Sep 29.
4. Mazzone PJ et al. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med.* 2003 Jul; 9(4):313-20.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Las radiografías de tórax, frente y perfil y TC deben realizarse en todos los pacientes con sospecha clínica de CP (1, 2, 3, 4, 5, 6).

El PET y la Resonancia Magnética (RMI) tienen indicaciones precisas.

TC (4, 5, 6, 7, 8)

Debe realizarse con contraste EV para valorar la lesión, el mediastino e hilios:

- evaluar las características del tumor (tamaño, localización, densitometría, refuerzo del contraste, cavitación)
- establecer su extensión (relación con las cisuras, superficie pleural, infiltración de pared, mediastino, hilio, pericardio o diafragma)
- estudiar el parénquima pulmonar circundante (neumonitis distal, linfangitis).
- Investigar probables adenopatías mediastinales metastásicas (sensibilidad 51-61%, especificidad 74-86%) (4, 5, 11).

PET-TC

Es recomendable para la estadificación mediastinal y de alteraciones extra pulmonares en pacientes que pueden ser tratados con intento curativo (9- 10, 13- 15, 18, 19, 22, 23).

Se considera normal el valor estándar de captación (SUV) $\leq 2,5$ (16, 19, 21).

Limitaciones: No es útil en lesiones < a 8-10mm) y en ciertos tipos histológicos (falsos negativos en bronquioloalveolar/ adenocarcinoma in situ y carcinoide típico, y falsos positivos en procesos inflamatorios o infecciosos) (15- 17).

En lesiones >1cm presenta 98% de sensibilidad y 70-90% de especificidad con un alto valor predictivo negativo: 98% (15- 17).

RMI

Tiene eventual utilidad en tumores del sulcus superior para evaluación de la extensión y el compromiso óseo y de partes blandas (12- 14).

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. New York Early Lung Cancer Action Project Investigators. CT Screening for Lung Cancer: Diagnoses Resulting from the New York Early Lung Cancer Action Project. *Radiology* 2007; 243:239-249.
6. Pamela M. McMahon, Chung Yin Kong, Bruce E. Johnson, Milton C. Weinstein, Jane C. Weeks, Karen M. Kuntz, Jo-Anne O. Shepard, Stephen J. Swensen, and G. Scott Gazelle. Estimating Long-term Effectiveness of Lung Cancer Screening in the Mayo CT Screening Study. *Radiology* 2008; 248:278-287.
7. David Gierada, Kavita Garg, Hrudaya Nath, Diane Strollo, Richard Fagerstrom and Melissa B. Ford. CT Quality Assurance in the Lung Screening Study Component of the National Lung Screening Trial: Implications for Multicenter Imaging Trials. *AJR* 2009; 193:419-424.
8. Myrna C. B. Godoy and David P. Naidich. Subsolid Pulmonary Nodules and the Spectrum of Peripheral Adenocarcinomas of the Lung: Recommended Interim Guidelines for Assessment and Management. *Radiology* 2009; 253 (3): 606-622.
9. Gustav K. von Schulthess, Hans C. Steinert, and Thomas F. Hany. Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions. *Radiology* 2006; 238:405-422
10. Todd M. Blodgett, Carolyn C. Meltzer, and David W. Townsend. PET/CT: Form and Function. *Radiology* 2007; 242:360-385.
11. Chin A Yi, Kyung Soo Lee, Byung-Tae Kim, Sung Shine Shim, Myung Jin Chung, Yon Mi Sung and Sun Young Jeong. Efficacy of Helical Dynamic CT versus Integrated PET/CT for Detection of Mediastinal Nodal Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *AJR* 2007; 188(2):318-25.
12. 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 Integrated PET/CT versus 3.0-T Whole-Body MR Imaging. *Radiology* 2008; 248:632-642.
13. Yon Mi Sung, Kyung Soo Lee, Byung-Tae Kim, Seonwoo Kim, O Jung Kwon, Joon Young Choi and Seoung-Oh Yang. Nonpalpable Supraclavicular Lymph Nodes in Lung Cancer Patients: Preoperative Characterization with F-FDG PET/CT. *AJR* 2008; 190:246-252.
14. Dae Wook Yeh, Kyung Soo Lee¹, Joungho Han, Chin A Yi, Ho Yun Lee, Myung Jin Chung and Tae 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
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Aquino SL, Kuester LB, Muse VV, Halpern EF, Fischman AJ. Accuracy of transmission CT and
19. FDG-PET in the detection of small pulmonary nodules with integrated PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(6):692–696.
20. Byung-Tae Kim, MD, Kyung Soo Lee, MD, Sung Shine Shim, MD, Joon Young Choi, MD, O Jung Kwon, MD, Hojoong Kim, MD, Young Mog Shim, MD, Jhingook Kim, MD and Seonwoo Kim, MD. Stage T1 Non-Small Cell Lung Cancer: Preoperative Mediastinal Nodal Staging with Integrated FDG PET/CT—A Prospective Study. *Radiology* 2006; 241, 501-509.
21. *J Nucl Med* 2009 May; 50(Suppl1):1225-150s.
22. Gould et al. *Ann Int Med* 2003; 139: 879-892.
23. Toloza EM et al. Noninvasive staging of NSCLC: a review of the current evidence. *Chest* 2003; 123: 137S-46S.

BRONCOSCOPÍA

Este método es de utilidad para el diagnóstico de lesiones centrales, mediante lavado bronquial, cepillado bronquial, biopsia directa y/o punción transbronquial con aguja fina, con una

sensibilidad global de 88% y especificidad de 100%. En las lesiones periféricas la sensibilidad es de 34% si presentan un tamaño <2 cm, y 67% si son >2 cm.

La ecografía endobronquial (EBUS) aumenta la sensibilidad en lesiones distales y la autofluorescencia en lesiones centrales incipientes (1).

Referencias

1. Initial Diagnosis of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) M. Patricia Rivera and Atul C. Mehta Chest 2007; 132; 131S-148.

NÓDULO SOLITARIO DE PULMÓN (NPS)

NPS es una lesión de apariencia radiológica redondeada, bien o pobremente definida, menor a 3 cm en su diámetro mayor rodeada totalmente por parénquima pulmonar normal, que no

está asociada a atelectasia ni a adenopatías (1, 2).

Se recomienda para su estudio:

- Discusión interdisciplinaria.
- Revisar imágenes previas: si existe estabilidad mayor a dos años no se requiere controlar su evolución; de lo contrario, es necesario obtener diagnóstico histológico (1, 9, 11)

Conductas recomendadas

- Considerar TC dinámica con contraste ya que permite una alta resolución en el nódulo (4).

Diagnóstico de probabilidad de malignidad (pretest) cualitativo o cuantitativo (modelo convalidado) (3)

- Probabilidad baja: <5%
- Probabilidad intermedia: 5-60%
- Probabilidad alta: >60%

De acuerdo al tamaño (7)

- Nódulos menores de 8 mm
- Nódulos iguales o mayores de 8 mm

1. NPS <8mm: control radiológico activo (TAC de baja dosis) mínimo dos años (6). Si crece: realizar biopsia
2. Nódulo >8mm y pretest ≤60%: realizar PET-CT (12)
3. NPS >8mm susceptible de tratamiento curativo (3,5,10,11,12):
 - Pretest bajo: control radiológico activo (3,6,12,24 meses)
 - Pretest intermedio:
 - Biopsia
 - Control radiológico activo si
 - La lesión no es hipermetabólica en el PET, o no refuerza más de 15 unidades Hounsfield en la TC
 - Punción con aguja sin obtención de diagnóstico en lesión no hipermetabólica (PET)
 - Paciente completamente informado rechaza intervencionismo.
 - Pretest alto: biopsia quirúrgica (13)

Se recomienda Punción transtorácica para NPS periféricos o fibrobroncoscópica para NPS centrales o con broncograma aéreo, en las siguientes situaciones:

- Pretest clínico e imágenes discordantes
- Sospecha de patología benigna que requiera tratamiento
- Paciente que desea diagnóstico prequirúrgico
- Riesgo de complicaciones quirúrgicas alto

En candidatos quirúrgicos

- NPS >8mm es preferible diagnóstico quirúrgico
- En localizaciones del tercio periférico pulmonar se recomienda la resección videotoracoscópica; en el resto se accede por toracotomía
- Si el diagnóstico intraoperatorio corresponde a un CP, realizar resección anatómica con relevamiento ganglionar sistemático.
- candidatos marginales para lobectomía: resección cuña/segmentectomía con relevamiento ganglionar sistemático (13).

Referencias

1. Gould MK, Fletcher J, Lannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132 Suppl. 3:1085-1305.
2. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
3. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157:849-855.
4. Swensen SJ, Jett JR, Hartmen TE, et al. Lung cancer screening with CT. Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226: 756-761.
5. MacMahon et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: A statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2003;237,395-400
6. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 2):S40.
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004; 231(1):164-168.
8. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR* 2002; 178:1053-1057.
9. Yankelevitz D, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? *AJR* 1997; 168: 325-328.
10. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *RadioGraphics* 2000; 20:43-58.
11. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348: 2535-2542.
12. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, et al. The performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1231-1236.
13. Burdine J., Joyce L.D., Plunkett M.B., Inampudi S., Kaye M.G., Dunn D.H. Feasibility and value of video-assisted thoracoscopic surgery wedge excision of small pulmonary nodules in patients with malignancy. *Chest* 2002; 122:1467-1470.

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- Mediastinoscopia

La mediastinoscopia es el *gold standard* de los métodos de diagnóstico invasivo prequirúrgico de la patología del mediastino medio. Se realiza con anestesia general, puede biopsiar bajo visión directa las estaciones 2R, 4R, 2L, 4L y 7. La mediastinoscopia 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 mediastinoscopia estándar, siendo en parte causa de falsos negativos. Se recomienda el estudio histopatológico intraoperatorio para la evaluación de la representatividad de la muestra.

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 [No], pero con alguna de las siguientes características:
 - i. Tumor primario mayor a 3 cm de diámetro
 - ii. Lesiones centrales
 - iii. Adenocarcinoma
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 mediastinoscopia 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.

B- Ecoendoscopia (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%.

Ventajas del EUS-FNA:

- Permite 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 obtener muestras de lesiones de menos de 1 cm, en tiempo real, en forma rápida y con mínimas complicaciones.

Son potenciales desventajas:

- El alto costo del equipamiento y, en consecuencia, su escasa disponibilidad.
- La necesidad de personal entrenado.

Bibliografía

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, Hye-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

C-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 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).

El valor predictivo positivo de la TBNA se acerca al 100 % en la mayoría de las series publicadas pero el valor predictivo negativo es bajo, por esta razón al

obtener un resultado negativo debemos continuar con la evaluación del compromiso ganglionar por otros métodos.

Bibliografía

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, Agli 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; Kuschner 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, Dordick 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, Kuschner 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.

D- Ecografía Endobronquial (EBUS) y EBUS –TBNA

Esta técnica es un proceso de 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 analgesia, 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 del 86% cuando se lo compara con la mediastinoscopia. Esto implica que 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.	50	74			0.3
		EBUS TBNA	50	80			
	No subcarinales	TBNA conv.	50	58			< 0.0001
		EBUS TBNA	50	84			

Modificada de Curr Opin Pul Med, 2007

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.

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 transesofágica.
- 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).

Referencias

1. Goldstraw P, FRCS, "IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology" 2011.

DETECCIÓN DE METÁSTASIS A DISTANCIA

La evaluación de los pacientes con CP debe incluir historia clínica, ECOG o Karnofsky (Anexo 1), comorbilidades y pérdida de peso, examen físico, laboratorio completo, TC de tórax y abdomen superior con contraste EV. No hay evidencia de beneficio con un abordaje más exhaustivo en pacientes asintomáticos (5).

En el momento del diagnóstico, 50-55% de los pacientes presentan diseminación a distancia (4).

Los sitios y hallazgos más frecuentes (1) son:

- Cerebro (10% al diagnóstico): síntomas y signos de hipertensión endocraneana y/o foco motor. Las metástasis raquídeas son menos frecuentes y generalmente secundarias a afectación central.
- Hueso: se manifiestan con dolor y fracturas patológicas. Predominan en el esqueleto axial y región proximal de huesos largos, aunque pueden presentar cualquier localización.
- Glándulas suprarrenales: la mayoría son silentes
- Hígado: puede manifestarse con debilidad, fiebre, dolor y pérdida de peso. La alteración de la función hepática se evidencia con enfermedad extensa
- Adenomegalias: asintomáticas o dolorosas.

Se sugiere para su evaluación:

- Síntomas neurológicos: RMN de cerebro con contraste.
- Dolor óseo con/sin alteraciones bioquímicas : centellograma óseo o PET/TC
- Derrame pleural/pericárdico: descartar origen oncológico
- Metástasis única: certificar diagnóstico patológico fundamentalmente si existe sospecha de lesión no oncológica o si se plantea tratamiento curativo (excepto cerebro).

El PET puede descubrir 5-20% de lesiones ocultas, no sospechables clínicamente. Sin embargo, presenta el problema de la alta tasa de falsos positivos que en varias series llega al 50% (2, 3). Los hallazgos positivos deben confirmarse por otros métodos radiológicos y/o histo/citopatológicos. No existe consenso actualmente sobre la indicación de

estadificación de rutina con PET para detección de MTS a distancia y su utilización debería evaluarse en cada paciente en particular.

Referencias

1. De Vita V, Hellman and Rosemberg ed Lippincott Williams and Wilkins (2008). *Cancer Principles and Practice* 8th edition: Lung cancer pp: 887-973
2. 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.
3. 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
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ (2009). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-49.
5. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152; 225-230.

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 neumonólogo, 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.

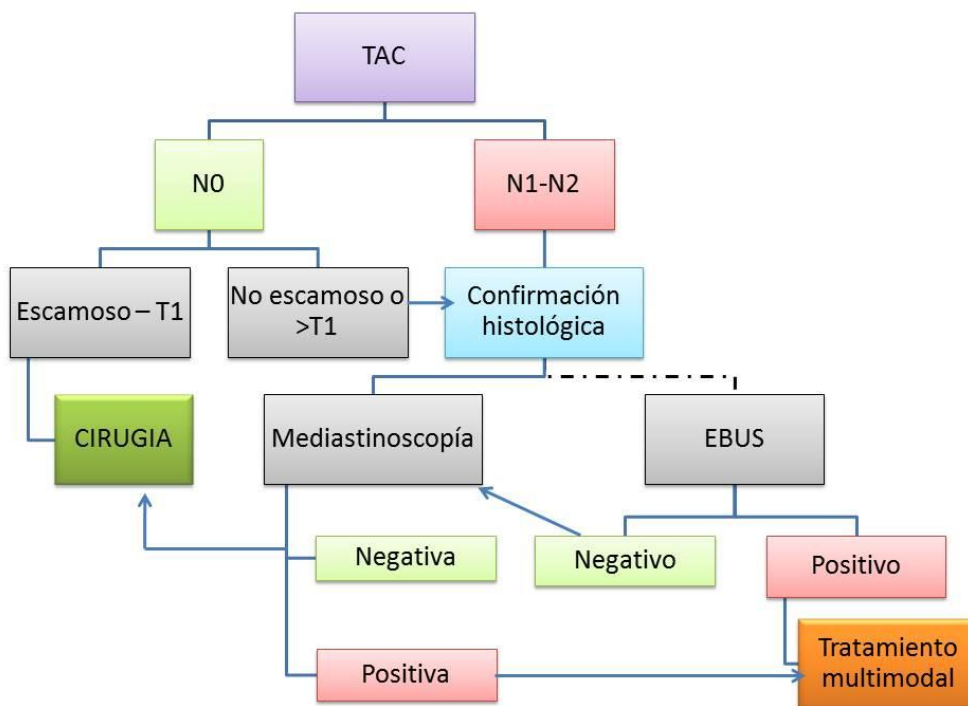
El paradigma en la estadificación clínica es excluir la presencia de metástasis ganglionar con la mayor exactitud para ofrecer al paciente el mejor tratamiento posible, que es la resección pulmonar, ya que el compromiso ganglionar mediastinal indica mal pronóstico.

Su identificación preoperatoria debe realizarse de forma no invasiva con la TC y /o PET. Si se dispone de PET, un PET

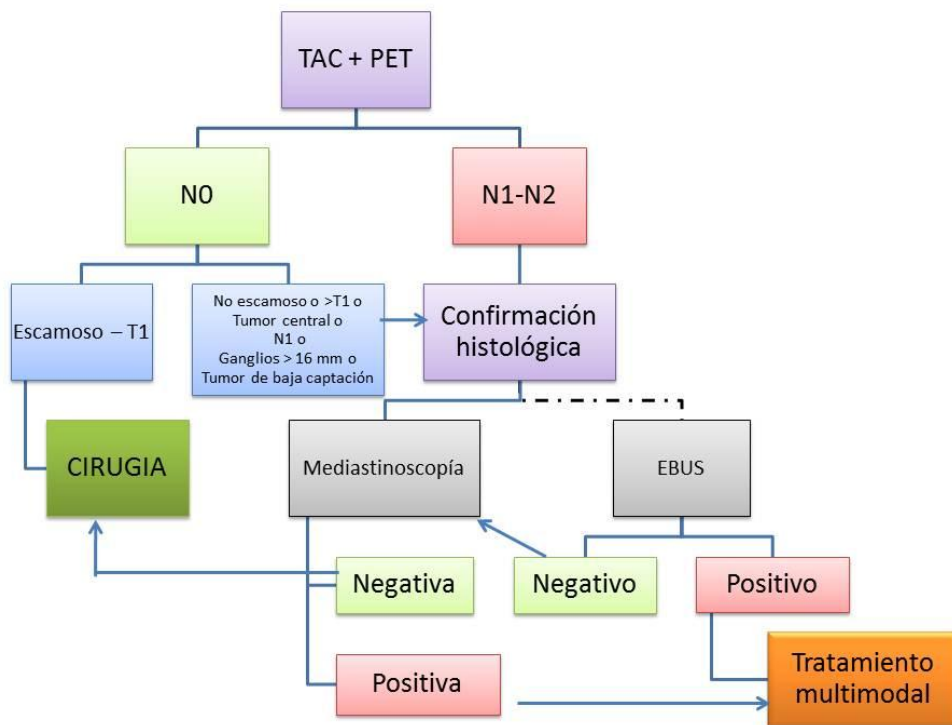
negativo por su alta sensibilidad excluye la necesidad de estadificación invasiva o mini-invasiva posterior, excepto en los casos de alto riesgo de compromiso mediastinal (ganglios > 15mm en la TC o captación N1 en el PET). El paso siguiente es un método mini-invasivo mediante TBNA, EBUS-TBNA y EUS-FNA, o invasivo a través de mediastinoscopia, mediastinoscopia cervical extendida o VATS.

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 recomendado



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



EVALUACIÓN FUNCIONAL RESPIRATORIA PREVIA A LA RESECCIÓN PULMONAR

La cirugía es el tratamiento con mejores resultados en términos de supervivencia para el CNCP; sin embargo, solo una pequeña proporción de los pacientes son candidatos a resección quirúrgica; estimándose que alrededor de 22% de los casos son patológicamente estadificados como candidatos a cirugía con intención curativa (1).

Además, una frecuente causa de exclusión mayor del tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes es la comorbilidad con EPOC (2), aún en estadios que se beneficiarían del mismo (3).

Existen múltiples factores que influyen en el riesgo postoperatorio (edad, performance status, enfermedad cardiovascular, etc). En este apartado se focalizará en aquellos predictores de riesgo provenientes del examen funcional respiratorio.

El **objetivo de la evaluación funcional respiratoria** previa a la resección pulmonar es identificar pacientes con mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y discapacidad a largo plazo; además de servir como base para indicar intervenciones que podrían reducir el riesgo postoperatorio.

Hay tres etapas de complejidad creciente en la evaluación funcional preoperatoria de los pacientes con cáncer de pulmón: 1- realización de espirometría y DLCO; 2- comprende el cálculo de la función pulmonar postoperatoria utilizando la gammagrafía de perfusión pulmonar cuantitativa y/o el conteo de segmentos a resecar, y 3- realización de un test de ejercicio cardiopulmonar (TECP) con medición de VO₂ pico.

1- VEF1

Clásicamente, un valor de VEF₁ >2 L se asocia a una mortalidad postoperatoria <5%, definiendo el caso como apto para resección incluyendo neumonectomía, y con un valor de VEF₁ >1,5 L apto para lobectomía (4).

Se prefiere utilizar el valor expresado

como % del predicho, ya que el valor absoluto resulta inadecuado para evaluar a las personas que tienen menor requerimiento ventilatorio, como aquellas de mayor edad, de baja talla y de sexo femenino.

Un valor de corte de VEF₁ >80% del predicho se considera adecuado para neumonectomía (5).

2- Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO)

Numerosos estudios han posicionado a la DLCO como una herramienta útil para predecir el riesgo de morbimortalidad postresección, particularmente en sujetos con VEF₁<80%, o aquellos que presentan disnea o evidencia de enfermedad intersticial.

En una revisión retrospectiva se observó que el riesgo de complicaciones pulmonares aumentó de 2 a 3 veces con DLCO <80%, y valores por debajo del 60% se asociaron a mayor mortalidad (6).

Función Pulmonar Postoperatoria Predicha (VEF₁ppo, DLCOppo)

Los valores de función pulmonar preoperatoria no tienen en cuenta ni la magnitud de la resección, ni la calidad del tejido a resecar. En un intento de estimar los valores de función pulmonar remanentes como predictores de riesgo se han desarrollado varias ecuaciones. Algunas se basan en diversos métodos que evalúan la cantidad de tejido pulmonar que realmente aporta a la función como el centellograma de perfusión pulmonar (7); y en otros casos en el conteo de segmentos anatómicos a resecar (8,9).

Ecuaciones de función pulmonar postoperatoria predicha

- Para neumonectomía

VEF₁ ppo= VEF₁ preop x (1- %perfusión del pulmón a resecar/100)

- Para lobectomía

VEF₁ppo= VEF₁ preop x (19-n° segmentos a resecar/19)

De forma análoga al VEF₁, se puede estimar la DLCO y el VO₂max ppo.

- Un valor de corte < 40% del predicho en VEF1 y DLCOppo, esta asociado a un riesgo aumentado de complicaciones postresección, con una tasa de mortalidad del 16 al 40% (10-12), y obliga a solicitar mayores estudios, como el TECP, para determinar si estos pacientes pueden ser candidatos a resección con intento curativo.
- Valores de función ppo < 30% se han asociado con una tasa de mortalidad tan alta como 60% (13, 14) excluyendo a estos pacientes de cirugía mayor (15).

Producto predictivo postoperatorio

El resultado de multiplicar los valores de VEF1ppo y DLCOppo se ha estudiado como predictor de riesgo post resección, determinándose que un valor <1650 se asocia a mayor morbimortalidad (12).

Test de Ejercicio Cardiopulmonar (TECP) – VO2max

La capacidad de ejercicio expresada como el consumo máximo de oxígeno (VO2max) medido en el transcurso de un TECP ha sido estudiada como predictor de riesgo de complicaciones cardiopulmonares post resección, expresada tanto como valor absoluto (ml/kg/min) como en porcentaje del valor predicho (%VO2max).

Un metanálisis de 14 estudios, con un total de 955 sujetos analizados, reportó que aquellos que no sufrieron complicaciones tuvieron niveles de VO2max significativamente mayores (media de diferencia = 8,95% ; IC 95%: 3.3 a 12.8) (16).

- Con un valor preoperatorio de VO2max > de 20 ml/kg/min o >75% del predicho la morbilidad postoperatoria es < 10% y la mortalidad cercana a 0.17
- Varias series de casos han reportado que cuando el VO2 max es < 10 ml/kg/min o <40% del predicho existe un alto riesgo de complicaciones postoperatorias para cualquier tipo de resección (4).

Entre estos dos valores de corte existe una población de pacientes con un riesgo

de complicaciones intermedio, donde los standards de manejo no están totalmente definidos, sobre todo aquellos con un valor de VO2max entre 10 y 15 ml/kg/min donde las evidencias provenientes de series de casos informan un rango de mortalidad muy amplio de 0-33%.5

- Aquellos pacientes con un valor de VO2max preoperatorio entre 15-20 ml/kg/min pueden remitirse para cirugía de resección con intento curativo, con un riesgo aceptable (18).

Recomendaciones

Las consideraciones expresadas previamente reflejan las recomendaciones mas aceptadas actualmente en la materia, sin embargo cabe aclarar que se trata de un tema en revisión.

- En general se acepta que un paciente con espirometría normal, sin disnea ni evidencia enfermedad intersticial puede operarse sin requerir más estudios, pero existen reportes de que aun en pacientes con espirometría normal la ppoDLCO puede ser un fuerte predictor de morbimortalidad post resección, sugiriendo que su uso debería ser más amplio. Brunelli y col. han publicado que en pacientes con FEV1% normal una ppoDLCO% < 40 fue un predictor independiente de complicaciones cardiopulmonares postoperatorias (19, 20).
- La recomendación de la mayoría de los algoritmos vigentes indica una evaluación sucesiva y de complejidad creciente, recientemente se ha generalizado el uso del test de ejercicio cardiopulmonar en una etapa más temprana y en forma sistemática (21).

La mayor parte de las series que relacionan la función pulmonar con el riesgo de complicaciones incluyeron pacientes operados por toracotomía. El creciente uso del abordaje toracoscópico, que ha demostrado una menor tasa de morbimortalidad que la toracotomía (22) abre el interrogante sobre el valor de la

evaluación funcional como predictor de riesgo en este nuevo marco. Así, al analizar los resultados de acuerdo al abordaje (toracotomía o toracoscopia) en una serie reciente de 340 pacientes a quienes se practicó lobectomía con DLCO o FEV1 \leq 60%, la DLCO y el FEV1 siguieron siendo predictores significativos de riesgo de morbilidad pulmonar para toracotomía, pero no para toracoscopía (23).

- En nuestro medio la disponibilidad del TECP es limitada, por lo cual cobran importancia las pruebas de ejercicio de menor costo como el test de la escalera. Al respecto se ha reportado que, aun en pacientes con VEF1 o DLCO ppo $<$ 40%, la mortalidad en aquellos capaces de ascender $>$ 22 metros fue de 0% vs 20% en quienes no alcanzaron los 12 metros (24).
- La evaluación previa a resección pulmonar por cáncer de pulmón es un paso vital en la planificación del tratamiento y requiere la acción de un equipo multidisciplinario que evalúe cada caso individualmente desde una visión holística del paciente.

Referencias

1. Chansky K, Sculier J-P, Crowley JJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: Prognostic Factors and Pathologic TNM Stage in Surgically Managed Non-small Cell Lung Cancer. *J TO* 2009; 4:792-801.
2. Loganathan RS, Stover DE, Shi W, et al. Prevalence of COPD in Women Compared to Men Around the Time of Diagnosis of Primary Lung Cancer. *Chest* 2006; 129:1305-1312
3. Baser S, Shannon V, Eapen G, et al. Pulmonary Dysfunction as a Major Cause of Inoperability Among Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer* 2006; 7:344-349
4. British Thoracic Society Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain Ireland Working P. Guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery. *Thorax* 2001; 56:89-108
5. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic Evaluation of the Patient with Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest* 2007; 132:161S-177S.
6. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:894-900.
7. 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.
8. Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, et al. Predicting Postoperative Pulmonary Function in Patients Undergoing Lung Resection. *Chest* 1995; 108:68-72.
9. 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.
10. Markos J, Mullan B, Hillman D. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:902-910.
11. Bolliger C, Jordan P, Soler M. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1472-1480.
12. Pierce R, Copland J, Sharpe K. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 947-955.
13. Nakahara K, Monden Y, Ohno K. A method for predicting postoperative lung function and its relation to postoperative complications in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:260-265.
14. Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:549-552.
15. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemoradiotherapy). *European Respiratory Journal* 2009; 34:17-41.
16. Benzo R, Kelley G, Recchi L, et al. Complications of lung resection and exercise capacity: A meta-analysis. *Respiratory medicine* 2007; 101:1790-1797
17. Burke JR, Duarte IG, Thourani VH, et al. Preoperative risk assessment for marginal patients requiring pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1767-1773
18. Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, Jr., et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:704-710
19. 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.
20. Ferguson MK, Vigneswaran WT. Diffusing Capacity Predicts Morbidity After Lung

- Resection in Patients Without Obstructive Lung Disease. *Annals Thorac Surg* 2008; 85:1158-1165.
21. Brunelli A. Algorithm for Functional Evaluation of Lung Resection Candidates: Time for Reappraisal? *Respiration* 2009; 78:117-118
 22. Subroto P, Nasser KA, Shubin S, et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity than open lobectomy: A propensity-matched analysis from the STS database. *J Thorac Cardiovasc Surg* AÑO?; 139:366-378.
 23. Berry MF, Villamizar-Ortiz NR, Tong BC, et al. Pulmonary Function Tests Do Not Predict Pulmonary Complications After Thoracoscopic Lobectomy. *Ann Thorac Surg* AÑO?; 89:1044-1052.
 24. Brunelli A, Refai M, Xiume F. Performance at symptom-limited stair climbing test is associated with increased cardiopulmonary complications, mortality and costs following major lung resection. Society of Thoracic Surgeons. *44th Annual Meeting Program Book* 2008:178.

TRATAMIENTO

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

TRATAMIENTO DEL CPNCP ESTADÍOS I Y II

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El concepto que la cirugía ofrece la mejor supervivencia se basa en estudios retrospectivos. La supervivencia a 5 años es 73 % para Ia y 58% para el Ib, siendo para el estadio IIa de 45-52 % y para el estadio IIb del 33% (2). Un estudio evaluó la mortalidad en los pacientes a los que se les realizó una lobectomía encontrando que la mortalidad era mayor en los pacientes tratados por cirujanos generales 5.3% que los tratados por un cirujano torácico especialista (3%) (4). No hay estudios clínicos que comparen cirugía sola con radioterapia sola o quimioterapia sola en el tratamiento del CPNCP.

Recomendación N°1: En pacientes en estadios I y II y sin contraindicaciones médicas, la resección quirúrgica es recomendada (11). Grado de recomendación (GR) A

Recomendación N°2: Se aconseja que los pacientes sean evaluados por un cirujano torácico, aun si se consideran terapéuticas no quirúrgicas.

Resecciones sublobares (RS)

El Lung Cancer Study Group (3) definió la lobectomía como el tratamiento estándar, basado en un estudio retrospectivo 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.

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 (5). Un margen de 1 cm puede considerarse adecuado para estas resecciones.

Recomendación N°3: Los pacientes con CPNCP estadios 1 y 2 y en condiciones

médicas para tratamiento quirúrgico se recomienda lobectomía sobre RS. GR A

- 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) (10).

Recomendación N°4: En pacientes con comorbilidades que no pueden tolerar una resección lobar o mayor, se recomienda RS sobre tratamiento no quirúrgico. No se recomienda la resección en cuña o nodulectomía.

Resección por VATS

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

Según Vergani et al (8) un método mínimamente traumático como la VATS podría ayudar a disminuir el número de toracotomías exploradoras. La VATS permitiría una exploración completa de la cavidad pleural, el hilio y el mediastino. Es un sustituto válido para la toracotomía reduciendo de forma importante el trauma quirúrgico.

Recomendación N°5: VATS es una alternativa válida a la toracotomía en pacientes candidatos a resección anatómica (lobectomía o segmentectomía).

Relevamiento de estaciones ganglionares mediastinales

La supervivencia global en pacientes que al momento de la resección pulmonar se les realizó linfadenectomía y en quienes tuvieron muestreo (*sampling*) mediastinal, fue similar en dos estudios randomizados. En contraste, un estudio realizado por Wu y col. encontró una mejoría en la supervivencia de los pacientes en estadios I a III, a quienes se les realizó una linfadenectomía, en comparación con quienes se realizó un muestreo mediastinal.

El grupo "Cochrane collaboration", revisó 11 ensayos aleatorizados con un total de

1910 pacientes, tratados por CP en estadios tempranos. Encontraron que la supervivencia a 4 años fue superior en los pacientes con resección y vaciamiento mediastinal, en comparación con aquellos en que se realizó solamente muestreo mediastinal (1, 2).

Tanto la linfadenectomía como el muestreo mediastinal son procedimientos seguros que pueden proveer la información requerida para la precisa estadificación. Pero no hay suficiente evidencia para recomendar una u otra técnica.

Recomendación N°6: Debe realizarse muestreo o vaciamiento mediastinal en pacientes a quienes se efectúa resección por CPCNP en estadio I.

Neumonectomía vs lobectomía extendida

No hay estudios randomizados comparativos entre lobectomía extendida y neumonectomía, sin embargo un estudio realizado por Suen et al realizó una comparación entre ambos procedimientos, hallando en la lobectomía extendida una mortalidad de 5,2% y una supervivencia global a 5 años de 37,5%, mientras que para neumonectomía la mortalidad fue de 4,9% y la supervivencia de 35,8% (1).

Recomendación N°7: En pacientes con tumores centrales o localmente avanzados, por invasión del lóbulo adyacente, que estén en plan de realizarse resección completa, es preferible la lobectomía extendida a la neumonectomía.

Estrategias de tratamiento recomendadas para CPNCP en estadio II

Estadio IIA

- T2bNoMo: Lobectomía con vaciamiento ganglionar mediastinal (9) (GR A)
- Se puede considerar quimioterapia adyuvante en pacientes de alto riesgo (tumores pobremente diferenciados, invasión vascular, resección en cuña, margen de resección mínimo, tumores

de más de 4 cm, invasión de pleura visceral.

- T1a-b o T2a N1Mo: Lobectomía con vaciamiento ganglionar mediastinal (GR A), agregando quimioterapia adyuvante (GR A)

Estadio IIB

- T2bN1Mo: Lobectomía con vaciamiento ganglionar mediastinal (9) (GR A), agregando quimioterapia adyuvante (GR A). Se puede considerar añadir radioterapia si existen factores adversos (disección mediastinal inadecuada, invasión extracapsular, múltiples ganglios comprometidos, márgenes inadecuados).
- T3NoMo: Lobectomía con vaciamiento ganglionar mediastinal (GR A). Considerar quimioterapia adyuvante. Se puede añadir radioterapia si existen factores adversos (disección mediastinal inadecuada, invasión extracapsular, múltiples ganglios comprometidos, márgenes inadecuados).
- T3NoMo del SULCUS: Realizar quimio radioterapia de inducción, cirugía y quimioterapia post-operatoria (GR A).

Referencias

1. L. Crino, W. Weder, J. van Meerbeeck, E. Felip. Early stage and locally advanced (non-metastatic) non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21: 103-115.
2. Scott W., Howington J., Feigenberg S., Mousas B., Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage 1 and stage 2. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 123;3: 234-242.
3. Ginsberg RJ, Rubinstein LV: Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 No non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 (3): 615-22; discussion 622-3.
4. Silvestri GA, lackland D, et al. Specialist achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114: 675-680.
5. 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.

6. Landrenau RJ, Sugarbacker DJ, Mack MJ, et al. Wedge resection versus lobectomy for stage 1 non small lung cell cancer. *J thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 691-698.
7. Birdas. TJ, Koheler RP, Colonias A, et al. Sublobar resection with brachytherapy versus lobectomy for stage 1 B non small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 434-438.
8. Vergani C, Varolli F, Despini L, et al. Routine surgical videothoracoscopy as the first step of the planned resection for lung cancer. *J thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1206-1212.
9. British Thoracic Society and the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland. Guidelines on the Radical Management of patients with lung cancer. *Thorax* 2010; Vol 65 Supplement III.
10. Rami-Porta R, Tsuboi M, et al. Resecciones sublobares. *Eur Respir J* 2009; 33: 426-435
11. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD004699.pub2
12. Goldstraw P, FRCS. "IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology", 2011.

comprometido, y R2: Resección incompleta con remanente macroscópico (11-16,20).

- c. En casos de resultados post quirúrgicos Ro pN2, eventualmente podría utilizarse, luego de la quimioterapia adyuvante, pero esta última es el tratamiento preferente (8-11).
La dosis recomendada es: 60 - 70Gy, con fraccionamientos de 1.8Gy a 2.0Gy/día

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

SBRT es la indicación preferente vs la RT Externa conformada, cuando nos encontramos con E IA - IB médicamente inoperables.

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
(Radioterapia Tridimensional Conformada) ó 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 Ro: resección completa, con margen negativo; R1: Resección con remanente microscópico / margen

SBRT: Se entiende como SBRT, altas dosis de RT con intento de ablación tumoral en un curso de RT que no exceda de 5 fracciones en un blanco altamente reproducible y preciso (1-2).

La SRBT se aplica con diferentes técnicas estereotáxicas.

Los requerimientos de recursos humanos y tecnológicos que requiere esta técnica fueron publicados en 2004 por la Asociación Americana de Oncología Radiante (ASTRO) (1-3).

Las dosis y fraccionamientos, que se presentan en la tabla siguiente, son las más utilizadas en los actuales protocolos de SBRT (3,17-19).

Indicaciones de la SBRT

Puede ser utilizada en tumores periféricos (ubicados a > 2cm de los bronquios principales), y tumores centrales (ubicados a < 2cm de los bronquios principales).

Dosis

El BED (Biological Effective Dose = Dosis Biológica Efectiva) debe ser mayor de 100 Gy₁₀ con lo que se logran menores recidivas locales y mayor supervivencia (4-5).

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

El estudio RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0236 para pacientes médicamente inoperables demostró un alto control tumoral similar a la cirugía, con una supervivencia mediana de 48.1 meses (3).

Esto es confirmado por un trabajo retrospectivo Japonés y Americano en 87 pacientes (65 T1 y 22 T2) con un BED > 100 Gy₁₀ con diferentes técnicas estereotáxicas y dosis, con una supervivencia global a 5 años de 69.5 % (6).

Existen en la literatura diferentes trabajos comparando SBRT vs Cirugía (7) y distintos protocolos del RTOG y europeos

en marcha, donde se evalúan distintas dosis y fraccionamientos.

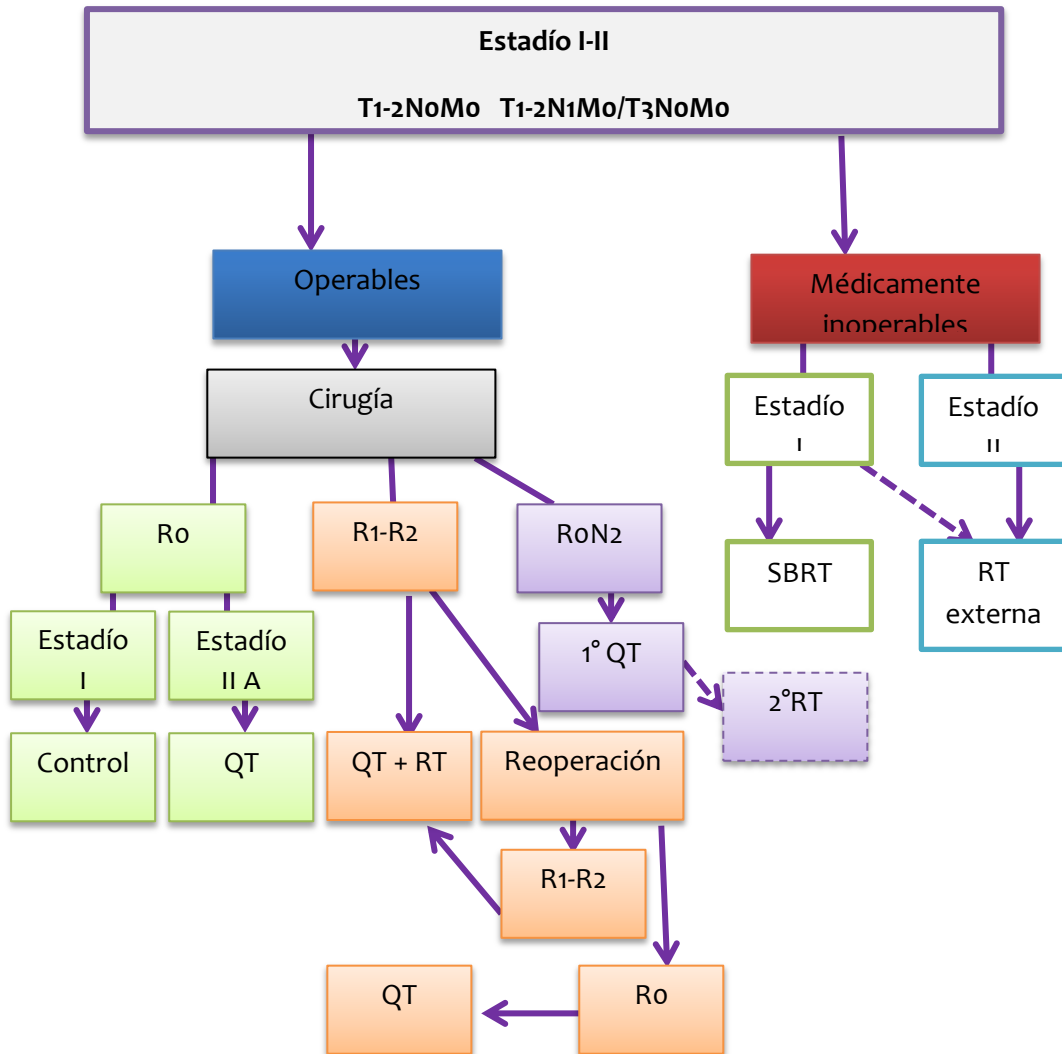
Toxicidad: Dermatitis en el campo de irradiación, neumonitis (9% G2, 3% G3), lesión

de la pared costal (6% con fractura costal o dolor) (6).

CONCLUSIONES

- La Cirugía es el tratamiento estándar para pacientes EI y EII. GR A
- En pacientes inoperables EI o EII (No), el Control local es > 90 % con SBRT si el BED es > de 100 Gy₁₀. Estos valores son similares a los de la Cirugía y la supervivencia también es comparable (3,17).

CNPC ESTADIOS TEMPRANOS
DIAGRAMA DE FLUJO PARA TRATAMIENTO



Referencias

1. Potters L y col. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guidelines for the performance of stereotactic 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; 28:928-935.
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 Navelvone International trial 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 Biol Phys* 2009; 75:677-682.
20. Rosenman JG y col. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non – small cell lung cancer the technical 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 cardíacas (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 postoperatorio 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, oncológico 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/pautas_oncologia.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 alter 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: 185-60.
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 CPNCP poseen en 70-75% de los casos un tumor irreseccable 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 quimioradioterapia concurrente está actualmente aceptada como tratamiento estándar en CPNCP estadio III irreseccable, 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 quimioradioterapia 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/m²) 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* (≥ 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, Ulutin 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 III 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 como 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 reseados 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

irreseables 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 ESTADIOS 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

ESTADIO III A (T4 No Mo / T3-4 N1 Mo)

- Si no está indicada la cirugía o existe alguna contraindicación, considerar: QT+RT (CRT) definitiva
- Si no es posible realizar QT+RT (CRT) definitiva por razones médicas, considerar: RT sola

ESTADIO III A (T1 N2 Mo/ T2 N2 Mo/ T3 N2 Mo)

- **“Bulky” (no quirúrgico):** El tratamiento indicado preferente es la QT+RT (CRT) definitiva.
- **Indicaciones No “Bulky” (potencialmente quirúrgico):** hay 3 opciones de tratamiento:
 - a. QT+ RT (CRT) definitiva
 - b. QT inducción y si se negativiza el mediastino re-evaluar Cirugía a continuación, en caso de no ser posible de Cirugía, considerar QT+RT (CRT), QT+RT (CRT) de inducción y re-evaluar Cirugía, en primera instancia o completar RT+QT (CRT) en su defecto.
 - c. Cirugía seguida de QT adyuvante, o en su defecto, QT+RT adyuvante

ESTADIO IIIB (T1 N3 Mo / T2 N3 Mo / T3 N3 Mo / T4 N2 Mo / T4 N3 Mo)

Las alternativas de tratamiento deben adecuarse según la relación entre volumen tumoral y toxicidad pulmonar.

- La indicación es QT+RT (CRT) definitiva.
- En caso de tumores voluminosos que impidan un tratamiento de QT+RT sin toxicidad pulmonar importante, se

aconseja QT de Inducción y si hay respuesta al mismo, realizar luego la QT+RT (CRT) definitiva.

DIAGRAMA DE FLUJO PARA TRATAMIENTO RADIANTE ESTADÍO IIIA

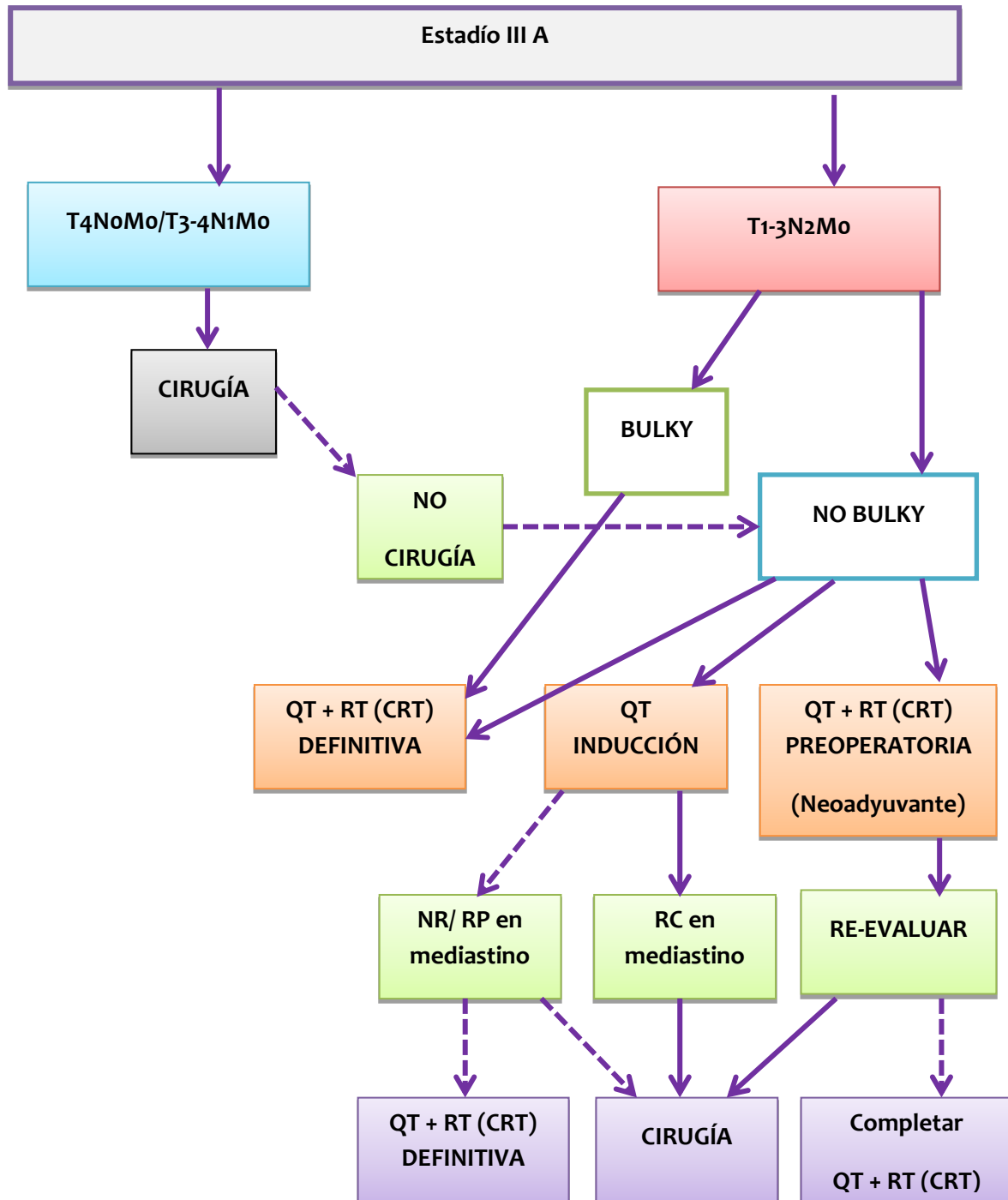
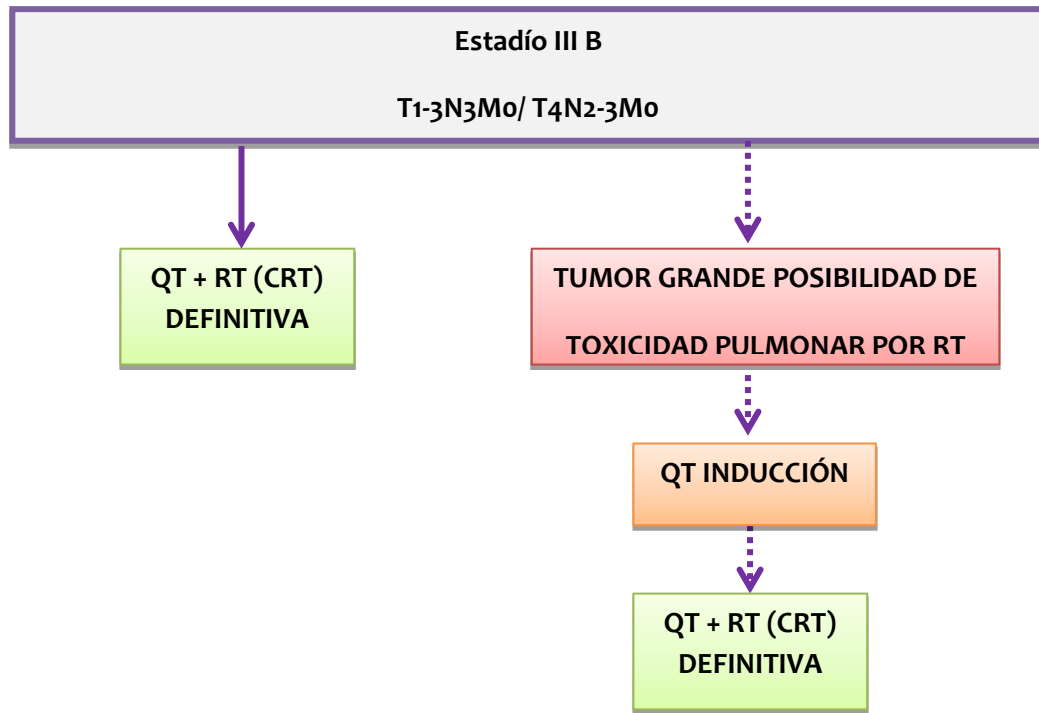


DIAGRAMA DE FLUJO PARA TRATAMIENTO RADIANTE ESTADÍO IIIB



Referencias:

- Rusch VW. Surgery for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 1994; 1:455-466.
- Martini N, Kris MG, Flehinger BJ et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA (N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1365-1374.
- Rosell R et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC. *NEJM* 1994; 330:153-158.
- Rosell R. et al. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA in NSCLC: A 7 year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14.
- Roth JA et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA NSCLC. *JNCI* 1994; 86:673-680.
- Roth, J.A. et al. Long term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced unresectable NSCLC. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-729.
- Pass HI, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:992-998.
- Mattson, K. Et al. Taxotere as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III NSCLC. Preliminary results of an international phase III study. *Proc ASCO* 2000; 19:483a, abstr 1890.
- Depierre A. et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I to IIIA NSCLC: the frec. Experience. *Proc ASCO* 1999; 18:465a; abstr 1792.
- Depierre A. et al. French Phase III trial of preoperative chemotherapy in resectable stage I to IIIA NSCLC. *Lung Cancer* 2000; 29:91; (abstract).
- Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1826-1831.
- Sonett JR, Krasna MJ, Suntharalingam M, et al. Safe pulmonary resection after chemotherapy and high dose thoracic radiation. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:316-320.
- Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1105-1111.
- Romano PS, Mark DH. Patients and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung resection. *Chest* 1992; 101:1332-1337.
- Bach PB, Cramer LD, Schrag D, et al. The influence of hospital volume on survival after

- resection for lung resection. *N Engl J Med* 2001; 345:181-188.
16. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114:675-680.
 17. Pister et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage NSCLC: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1843-1849.
 18. Gilligan et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable NSCLC: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
 19. Scagliotti et al. A phase III randomized study of surgery alone plus preoperative gemcitabine - cisplatin in early stage NSCLC: follow-up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 2008; (15 Suppl): 399s (Abstr 7508).
 20. Berghman T, Paesmans M et al. Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo) adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 2005; 49(1):13-23
 21. Burdett S, Stewart L.A, Ryzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD006157.
 22. Kumar P et al. Patterns of disease failure after trimodality therapy on non-small cell lung cancer pathologic stage IIIA (N2): analysis of Cancer and Leukemia group B. Protocol 8935. *Cancer* 1996; 77:2393-2399.
 23. Albain KS et al. Concurrent cisplatin/ etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA(N2) IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. Albain, K.S., et al. *J Clin Oncol* 1995;13:1880-1892.1995.
 24. Eberhardt W 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.
 25. Choi NC et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:712-722.
 26. Johnstone DW, et al. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. *IJROBP* 2002; Vol.54, N°2, 365-369.

BIBLIOGRAFÍA RADIOTERAPIA

1. 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.
2. Schild S y col "Management of stage III non small cell lung cancer". *UpToDate* 18.3 2010.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Biol Phys* 2005; 61:318-328.
7. 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.
8. Rosenman JG y col. High-dose conformal radiotherapy for treatment of stage IIIA/IIIB non - small cell lung cancer the technical issues and results of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:348-356.
9. 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.
10. Furuse K y col. Phase II study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2692-2699.
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. 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.
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.

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 CPCNP 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

Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A

4. El inicio de la quimioterapia debe ser luego del diagnóstico de CPCNP irresecable. Retardar su inicio disminuye el beneficio en la supervivencia. GR C
5. La quimioterapia debe ser administrada previamente a la cirugía en aquellos pacientes con estadio IIIA.
6. El esquema de quimioterapia debe estar basado en Platino y deben ser tres ciclos previos a la cirugía como mínimo.

Pautas

- **The American Society of Clinical Oncology (44) recomienda dos o más ciclos de quimioterapia con cisplatino concurrente, o seguida de radioterapia para aumentar la supervivencia.**
- **La quimioterapia no debe ser administrada por más de ocho ciclos en el EIII.**
- **La radioterapia debe ser utilizada en pacientes con EIII no resecables con *performance status* adecuado (0-1). La dosis definitiva debe ser ≥ 60 Gy con 1.8 - 2 Gy/fracción.**

Análisis económico: Evans (27) mostró que la terapia combinada fue costo-efectiva.

Referencias

1. Rusch VW. Surgery for stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 1994; 1:455-466.
2. Martini N, Kris MG, Flehinger BJ, et al. Preoperative chemotherapy for stage IIIA

(N2) lung cancer: The Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1365-1374.

3. Rosell R. et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with NSCLC. *NEJM* 1994; 330:153-158.
4. Rosell R. et al. Preresectional chemotherapy in stage IIIA in NSCLC: A 7 year assessment of a randomized controlled trial. *Lung Cancer* 1999; 26:7-14.
5. Roth, J.A. et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA NSCLC. *JNCI* 1994; 86:673-680.
6. Roth, JA et al. Long term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing Pritchard, R.S. et al. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced unresectable NSCLC. *Ann Intern Med* 1996; 125: 723-729.
7. Pass HI, et al. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: Interim analysis. *Ann thorac surg* 1992; 53:992-998.
8. Mattson, K. Et al. Taxotere as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III NSCLC. Preliminary results of an international phase III study. *Proc ASCO* 2000; 19:483a, abstr 1890.

9. Depierre A. et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable stage I to IIIA NSCLC: the frec. Experience. *Proc ASCO* 1999; 18:465a, abstr 1792.
10. Depierre A. et al. French Phase III trial of preoperative chemotherapy in resectable stage I to IIIA NSCLC. *Lung Cancer* 2000; 29:91 (abstract).
11. Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1826-1831.
12. Sonett JR, Krasna MJ, Suntharalingam M, et al. Safe pulmonary resection after chemotherapy and high dose thoracic radiation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:316-320
13. Siegenthaler MP, Pisters KM, Merriman KW, et al. Preoperative chemotherapy for lung cancer does not increase surgical morbidity. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1105-1111.
14. Romano PS, Mark DH. Patients and hospital characteristics related to in-hospital mortality after lung resection. *Chest* 1992; 101:1332-1337.
15. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, et al. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:181-188.
16. Silvestri GA, Handy J, Lackland D, et al. Specialists achieve better outcomes than generalists for lung cancer surgery. *Chest* 1998; 114:675-680.
17. Pister et al. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage NSCLC: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1843-1849.
18. Gilligan et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable NSCLC: results of the MRC LU22/NVALT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369:1929-1937.
19. Scagliotti et al. A phase III randomized study of surgery alone plus preoperative gemcitabine-cisplatin in early stage NSCLC: follow-up data of Ch.E.S.T. *J Clin Oncol* 2008(15 Suppl): 399s Abstr 7508.
20. Kumar P et al. Patterns of disease failure after trimodality therapy on non-small cell lung cancer pathologic stage IIIA (N2): analysis of Cancer and Leukemia group B Protocol 8935. *Cancer* 1996; 77:2393-2399.
21. Albain KS, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) IIIB non-small cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995 13:1880-1892.1995.
22. Eberhardt W 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.
23. Choi NC, et al. Potential impact on survival of improved tumor downstaging and resection rate by preoperative twice-daily radiation and concurrent chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:712-722.
24. Thomas M, et al. Randomized trial of chemotherapy and twice-daily chemoradiation versus chemotherapy alone before surgery in stage III non-small cell lung cancer: interim analysis of toxicity. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:A1769.
25. Johnstone DW, et al. Phase III study comparing chemotherapy and radiotherapy with preoperative chemotherapy and surgical resection in patients with non-small cell lung cancer with spread to mediastinal lymph nodes (N2); final report of RTOG 89-01. *IJROBP* 2002; Vol.54, N°2, 365-369.
26. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable NSCLC. *JCO* 1997; 15:2996-3018.
27. 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 resecaados 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 No 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 neumonectomías.
- El estudio ALPI evaluó en forma prospectiva un esquema de MVP con 3 ciclos de quimioterapia postoperatoria. Con 1209 pacientes evaluados con estadíos 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 estadío 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 estadío 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/m² 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 T2No (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 resecaos, 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 resecaos (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

Primera línea de tratamiento

Quimioterapia

- La literatura demuestra beneficio en la supervivencia y el control de síntomas para esquemas basados en platino en comparación con el mejor tratamiento de soporte.
- Terapias basadas en platinos asociados a paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, muestran resultados similares y no hay beneficio demostrado de uno sobre otro.
- Los tratamientos basados en cisplatino tienen mayor tasa de respuesta que los basados en carboplatino, aunque sin diferencia significativa en supervivencia global.
- La duración del tratamiento no debería exceder los 6 ciclos.
- Los estudios clínicos no avalan el tratamiento de pacientes con performance status 3-4 (1).

Quimioterapia de dos drogas basada en cisplatino o carboplatino.

Las drogas que pueden combinarse son docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, y gemcitabine, pemetrexed.

Esquemas sin platinos son aceptables en pacientes con contraindicaciones a tratamientos con platinos.

Monoterapia es una opción aceptable en pacientes con PS ECOG 2 (1).

Bevacizumab

La literatura demostró un incremento significativo en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta en CPNCP no escamoso asociado a paclitaxel-carboplatino (PC) a dosis de 15 mg/kg. Combinado con gemcitabine-cisplatino mostró beneficios en sobrevida libre de progresión y no en sobrevida global (2).

El estudio SAIL, un estudio fase IV, mostró similares resultados con esquemas basados en carboplatino o cisplatino y algo inferiores en pacientes tratados con esquemas sin platinos o con monoterapia.

La presencia de metástasis cerebrales constituía, inicialmente, una contraindicación al uso de bevacizumab. Estudios posteriores demostraron que este criterio no tenía sustento.

El uso de bevacizumab en primera línea en cáncer de pulmón metastático es una de las opciones en CPNCP no escamoso. La dosis estándar es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg.

En los estudios randomizados, Bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platinos en CPNCP no escamosos en pacientes con PS ECOG 0-1, fue usado hasta progresión (3, 4, 5).

Gefitinib

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

- Sin embargo, el estudio de fase III Iressa Pan Asia Study mostró que los pacientes con adenocarcinoma con mutaciones en el gen del EGFR, tenían una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión en relación a PC: 24,9% vs 6,7% a un año. Los pacientes sin mutaciones se benefician más con quimioterapia (6).
- El estudio del North-East Japan Study Group mostró similares resultados comparando gefitinib con PC en pacientes con tumores que presentaron mutaciones del EGFR. La supervivencia libre de progresión fue de 10.8 vs 5.4 meses a favor de gefitinib, respuesta global 73.7% vs 30.7%, y mediana de supervivencia global no significativa de 30.5 meses vs. 23.6 meses a favor de gefitinib (7).
- Se obtuvieron resultados similares en la comparación de gefitinib con cisplatino/docetaxel con una mejoría en la supervivencia libre de progresión de 9.2 vs. 6.3 meses (8).
- La dosis es de 250 mg/d.

Gefitinib es una opción de tratamiento en pacientes con tumores que presentan mutaciones asociadas a sensibilidad del gen del EGFR a inhibidores de tirosina quinasa.

Erlotinib

Dos estudios han mostrado beneficio con el uso de Erlotinib comparado con quimioterapia en primera línea en pacientes con mutación presente del EGFR.

OPTIMAL es un estudio realizado en China que comparó, en pacientes con mutación presente del EGFR, quimioterapia basada en platino versus erlotinib en primera línea. La supervivencia libre de progresión (PFS) favoreció el uso de Erlotinib (13,1 vs 4,6 meses), HR 0.16 (9).

EURTAC es otro estudio randomizado de similar diseño en población caucásica. El resultado favoreció el uso de erlotinib en pacientes mutados (9,5 vs 5,2 meses), HR 0,37 (10).

La dosis a utilizar es de 150 mg/d.

Erlotinib es una opción de tratamiento en pacientes con tumores que presentan mutaciones asociadas a sensibilidad del gen del EGFR a inhibidores de tirosina quinasa.

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

Cetuximab

Basado en el estudio FLEX (First Line Erbitux in Lung Cancer), el agregado de cetuximab a cisplatino-vinorelbine mejora la supervivencia global en 1.2 meses, 11.3 vs 10.1 (p= 0.044), en pacientes que muestran tumores con expresión de EGFR (técnica de inmunohistoquímica) (11).

- La asociación con taxanos y carboplatino fue estudiada en el estudio fase III BMS099 pero no se demostró mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión. Hubo una diferencia en supervivencia global a favor de agregar cetuximab, pero no alcanzó significación estadística (12).
- Un meta-análisis presentado en ECCO 15-34th ESMO de 4 estudios randomizados fase II/III sugiere que el beneficio de la adición de cetuximab sería independiente del esquema de platino utilizado (13).

- La intensidad de la expresión por inmunohistoquímica del EGFR (Histoscore) es un factor predictivo de supervivencia con el uso de Cetuximab más quimioterapia (14).
- Debe utilizarse hasta progresión o toxicidad aunque no se conoce la duración óptima del tratamiento.
- La dosis de cetuximab es de 400 mg/m² seguido de 250 mg/m² semanal, asociado a cisplatino 80 mg/m² y vinorelbine 25 mg/m² día 1 y 8 cada 21 días.

Cetuximab podría ser una opción en aquellos pacientes con score de EGFR \geq 200, aunque aún no ha sido aprobado por ninguna agencia regulatoria.

Pemetrexed

Pemetrexed asociado a cisplatino fue comparado con gemcitabine y cisplatino (GC) en un estudio fase III. El objetivo de no inferioridad fue alcanzado y adicionalmente la rama pemetrexed-platino mostró un mejor perfil de seguridad. Cuando se evaluaron los resultados de supervivencia en función de la histología, se observó que en pacientes con adenocarcinoma la combinación pemetrexed-cisplatino fue estadísticamente superior en términos de supervivencia, 12.6 vs 10.3 meses (p=0.03). Por el contrario, para carcinomas escamosos la supervivencia fue de 9.4 vs 10.8 meses favoreciendo a gemcitabine-cisplatino (p=0.05).

De acuerdo a estos resultados, pemetrexed 500mg/m² asociado a cisplatino 75 mg/m² es una opción de tratamiento en primera línea para pacientes con histología de carcinoma no escamoso (15).

Crizotinib

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 que se observa en alrededor de un 5% de los adenocarcinomas y tumores de células grandes.

El estudio Profile 1001 incluyó 136 pacientes con presencia del gen de fusión alk, 56 % con al menos 2 líneas de quimioterapia previa, presentó 61% de Respuestas Objetivas (16).

El estudio Profile 1005 incluyó 119 pacientes, todos con al menos un régimen de quimioterapia previo y evidenció 51 % de Respuestas Objetivas (17).

FDA aprobó el uso de Crizotinib en pacientes con tumores localmente avanzados o metastásicos ALK positivos por técnica de FISH.

RESUMEN

- El tratamiento estándar es la quimioterapia de dos drogas basada en cisplatino o carboplatino.
- Las drogas que pueden combinarse platino son docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, pemetrexed y gemcitabine.
- Esquemas sin platinos son aceptables en pacientes con contraindicaciones a tratamientos con platinos.
- Monoterapia es una opción aceptable en pacientes con PS ECOG 2
- Bevacizumab asociado a quimioterapia basada en platinos en CPNCP no escamosos en pacientes con PS ECOG 0-1. Bevacizumab debería usarse hasta progresión.
- Gefinitib/ Erlotinib son de elección en pacientes con tumores que presentan mutaciones del EGFR.
- Crizotinib es de elección en pacientes con tumores ALK positivos.
- Cetuximab asociado a cisplatino-vinorelbine es una opción de tratamiento en pacientes con tumores con expresión alta (≥ 200) de EGFR (No aprobado aún por EMA/FDA / ANMAT).
- Pemetrexed asociado a cisplatino es una opción de tratamiento en pacientes con CP no escamoso.

Referencias

1. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2009 27:6251:6266.

2. 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.
3. Bevacizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Oncogene* (2007) 26, 3691-3698.
4. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
5. Treatment Outcomes by Tumor Histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of Bevacizumab with Paclitaxel/ Carboplatin for Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *JT O* 2010; 5, 9.
6. Gefitinib or Carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361:947-57.
7. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362:2380-8.
8. 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.
9. 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.
10. Erlotinib versus Chemotherapy in advanced NSCLC patients with EGFR mutations. Interim results of (EURTAC) phase III randomized Trial. Rosell R.ASCO 2011 # 7503.
11. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373:1525-31.
12. Cetuximab and First-Line Taxane/Carboplatin Chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 28: 911-917, 2010.
13. A meta-analysis of four randomized phase II/III trials adding cetuximab to platinum-based chemotherapy as 1st-line treatment in patients with non-small cell lung cancer. Abstract 9009. *European Journal of Cancer Supplements* 2009; 7(2), 508.
14. EGFR expression as a predictor of survival for first line Chemotherapy plus Cetuximab in patients with NSCLC: analysis of data from the Phase III randomized trial FLEX Study. Pirker R. *The lancet Oncology* 2011 Nov 4.
15. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 26:3543-3551, 2008.
16. Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non

small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III. *EJCA* 2009; 45: 2298-2303.

17. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non small cell lung cancer. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/proffesionals/physician_gls/PDF/NSCLC.pdf

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

- Cambiar a un agente blanco molecular
- 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 resulto 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 una 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)

- 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 0,72p = 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 esta 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.

Comentario

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 esta 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 or without 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

- **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/m² por mayor toxicidad con 100 mg/m²) 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/m², no así en 100 mg/m².

- 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/m² 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/m² y luego a 75 mg/m²), 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/m² 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 2º línea de tratamiento en pacientes con CPNCP.

Los resultados del mismo han demostrado:

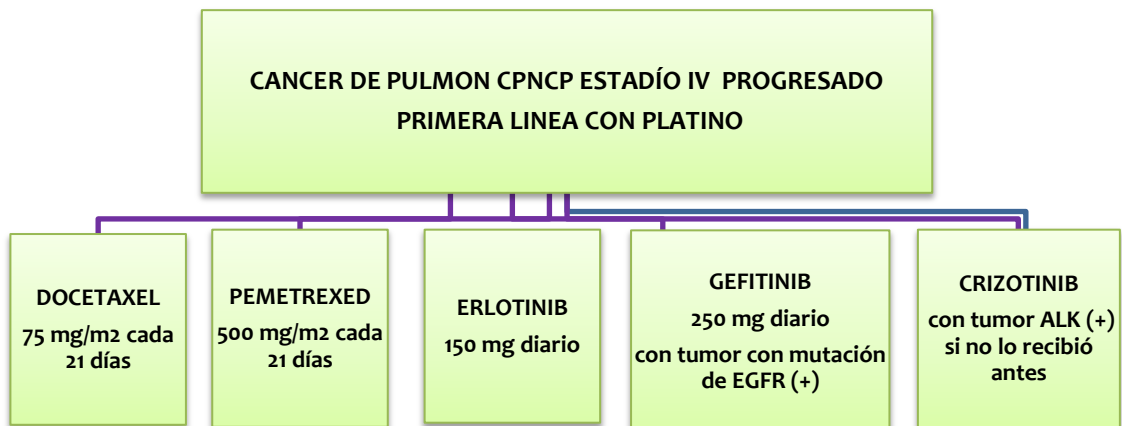
- Similar supervivencia media
- Similar supervivencia global

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.

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/m² cada 21 días.
- Pemetrexed 500 mg/m² cada 21 días. (Con soporte de ácido fólico, vitamina B12 y corticoides).
- Erlotinib 150 mg diario.
- Gefitinib 250 mg diario (**en pacientes portadores de mutación activadora de EGFR**).



TRATAMIENTO DE SITUACIONES ESPECIALES

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

T3-4 No-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

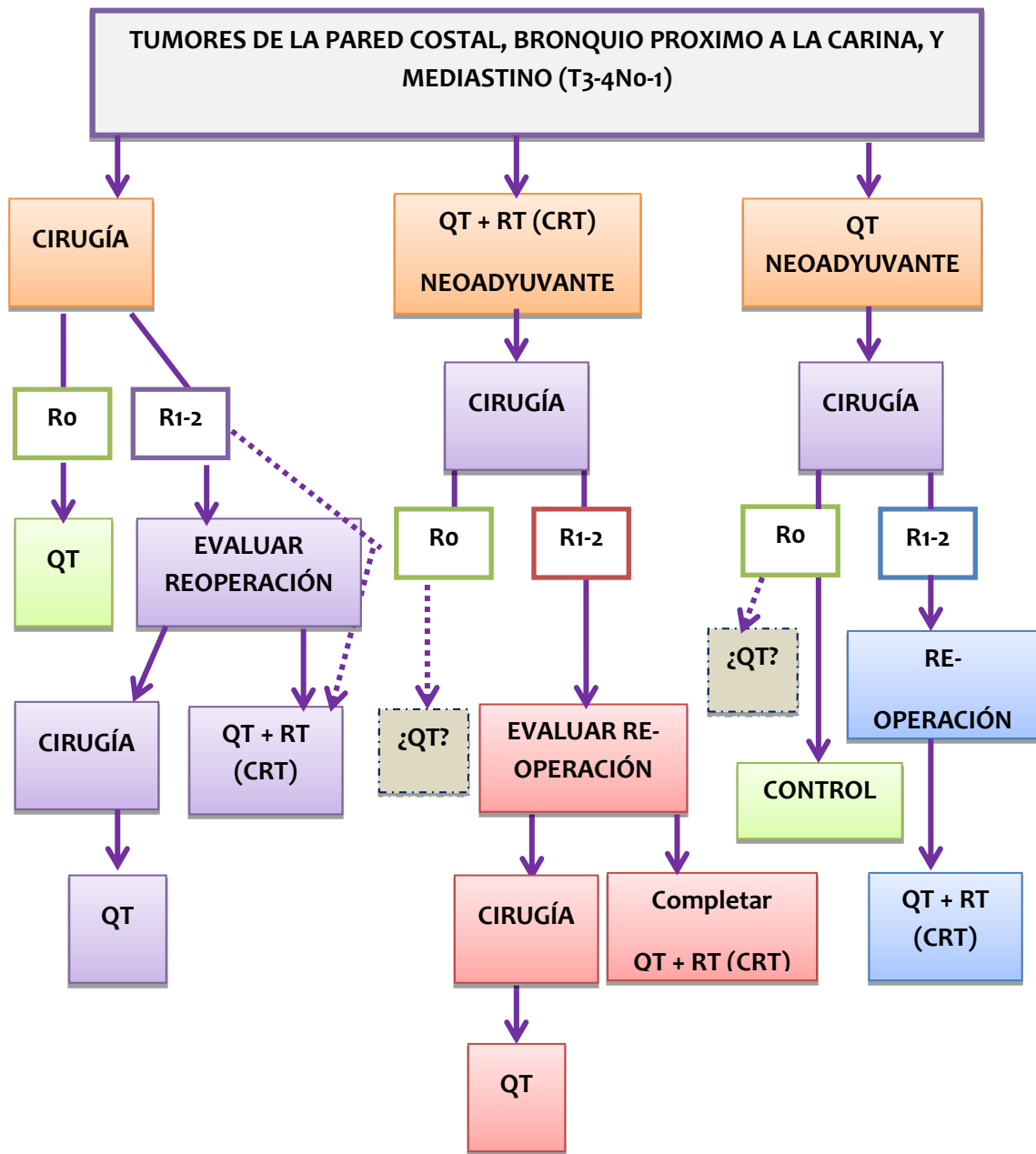
Ambas opciones b ó c tienen criterios Pre-Quirúrgicos.

Si luego de la Cirugía se obtiene Ro 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 subvclavia) 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

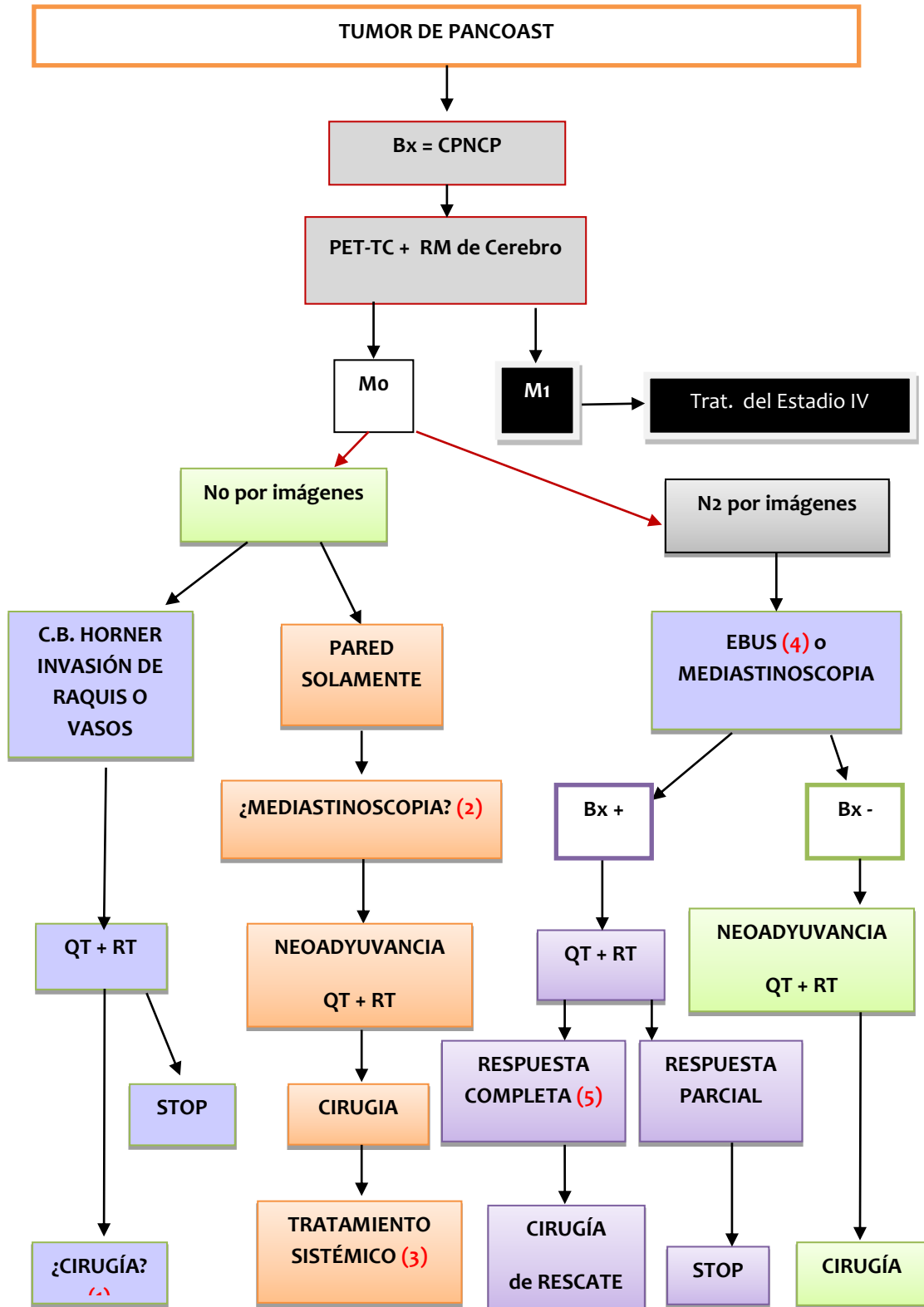
adquirido cierta experiencia en intervenciones extendidas.

- 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-No-Mo, 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. Darteville 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 the technical 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

En resumen:

1. Tumores Resecables: T1-3 No-1

- a. QT+RT (CRT) preoperatoria, seguido de Cirugía y luego eventualmente de QT Adyuvante (ver Anexo 2: Técnicas y dosis en Generalidades del Tratamiento Radiante, Dosis Recomendads para Tratamientos RT e IMRT, ítem a) (6-7,14)
- b. Cirugía en primera instancia con 2 opciones a posteriori:
 - Si como resultado de la Cirugía se obtiene Ro, continuamos con QT adyuvante y eventualmente con RT
 - Si como resultado de la Cirugía obtenemos R1-2, el tratamiento a seguir
- c. es QT+RT (CRT) definitiva y eventual QT al final (ver Anexo 2: Técnicas y dosis en Generalidades del Tratamiento Radiante, Dosis Recomendads para Tratamientos RT e IMRT, ítem b) (5,8-13)

2. Tumores Potencialmente Resecables “Marginales”

T4 No-1

Se aconseja comenzar con QT+RT (CRT) preoperatoria (ver Anexo 2: Técnicas y dosis en Generalidades del Tratamiento Radiante, Dosis Recomendads para Tratamientos RT e IMRT, ítem a) (6-7,14), y luego se reevalúa la Cirugía.

- Si se realiza cirugía y se logra resección completa (Ro), se continúa con QT adyuvante
- Si se realiza cirugía y queda enfermedad residual (R1 o R2), se completa tratamiento con QT+RT

T1-4 N2 Mo

- a) QT+RT (CMT) Definitiva
- b) Neo QT+RT y evaluar Cirugía:
- b1) Cirugía y QT adyuvante
- b2) No cirugía, completa QT+RT(CMT)

3. Tumores T4 irresecables

QT+RT (CRT) Definitiva (ver Anexo 2: Técnicas y dosis en Generalidades del Tratamiento Radiante, Dosis Recomendads para Tratamientos RT e IMRT, ítem b)

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 No-1 sincrónicos reseccables 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: T1bNoMo + T1aNoMo = T1b (2) NoMo (estadio Ib).
- En pacientes con CPNCP metacrónico considerados para una resección quirúrgica curativa, se recomienda la misma modalidad de estadificación

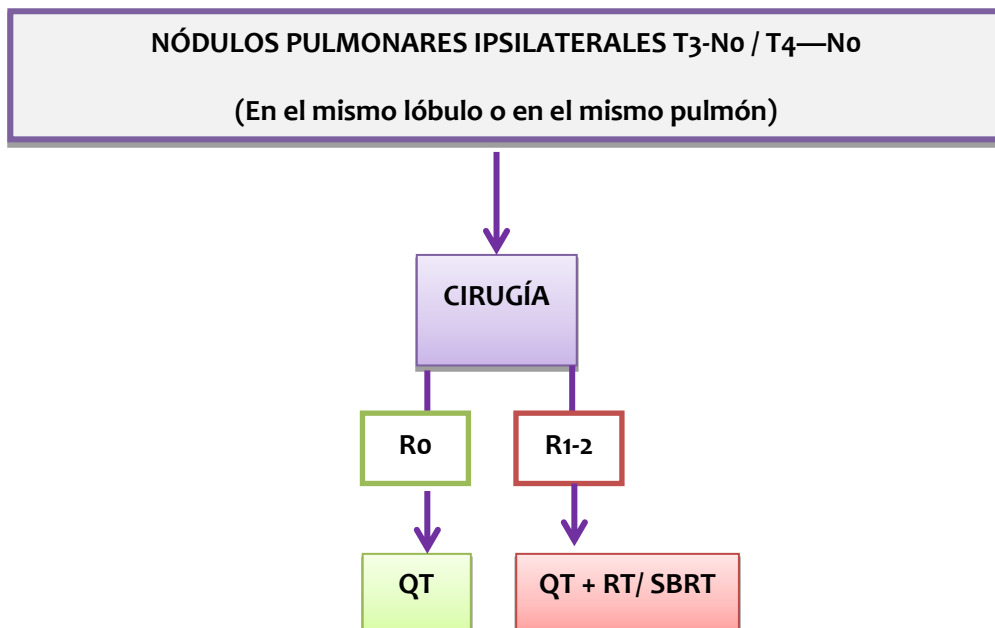
aconsejada para cualquier tumor de pulmón.

- 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).



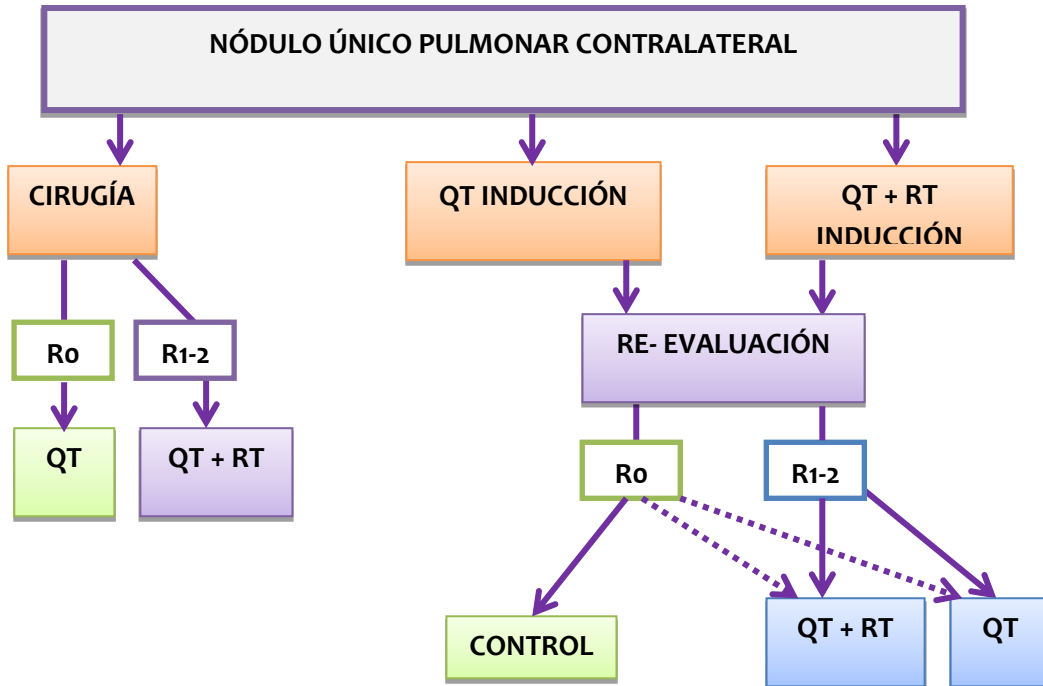
Nódulo único pulmonar contralateral, Estadio IV (T1-4 No M1a)

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 radioquirúrgica.

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).

Tratamiento radiante de metástasis única de encéfalo

• **T1-2 No-1 M1 y T3 No M1**

Entre las opciones siguientes, la más recomendada es la que incluye resección quirúrgica

1. Resección quirúrgica de la lesión cerebral, seguida de la Irradiación total de Encéfalo (WBRT) (2, 5, 6).
2. Radiocirugía Estereotáxica (SRS)
3. Radiocirugía Estereotáxica (SRS), seguida de WBRT (3, 8, 9).

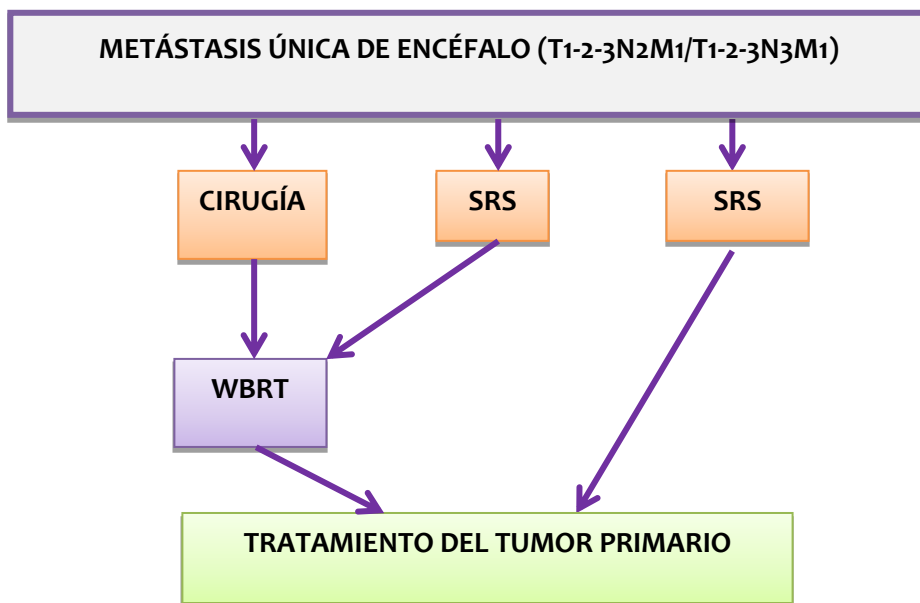
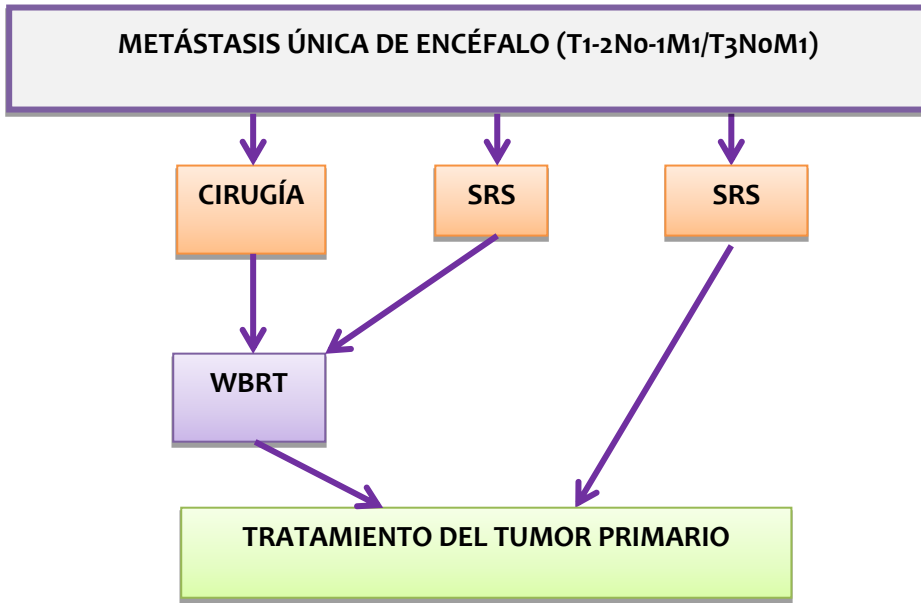
Si el tumor original se trata de un T1-2 No-1 ó T3 No, luego de los procedimientos antedichos, se procederá al tratamiento, que corresponda según la extensión del 1º (ver Tratamiento Radiante del CPNCP Estadios I –II)

• **T1-3 N2 M1 y T1-3 N3 M1**

Existen 3 opciones, siendo la quirúrgica la preferente (2-6, 8).

- a. Resección quirúrgica de la lesión cerebral, seguido de la Irradiación total de Encéfalo (WBRT)
- b. Radiocirugía Estereotáxica (SRS)
- c. Radiocirugía Estereotáxica (SRS), seguida de WBRT

Si el tumor original se trata de un T1-3 N2 ó de un T1-3 N3, luego de los procedimientos antedichos, se procederá al tratamiento, que corresponda según la extensión del 1º (ver Tratamiento Radiante del CPNCP Estadios Loco-Regional Avanzados).



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
5. Patchell R A et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *NEJM* 1990; 322: 494-500
6. Burt M et al. Resection of brain metastases from non small cell lung carcinoma. Results of therapy Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Thoracic Surgical Staff. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 399-410.
7. Li J et al. Regression after whole brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *JCO* 2007; 25: 1260-1266
8. Mehta M P et al. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:37-46
9. Alexander E et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 34-40
10. Mantz C. Intensity Modulated and Conformal Radiotherapy, Treatment Planning Guidelines. 21^o Century Oncology www.21centuryoncology.com. Revised June 2010

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 resecables, podrían beneficiarse de la resección quirúrgica de ambas lesiones (1, 2, 3, 4) (Grado de recomendación 1C).

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.

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 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).

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. 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.

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-expansión 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 más 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 equianalgésicas 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.
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 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 benzodiacepinas 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.

CONTROL DEL SÍNDROME DE VENA CAVA (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).

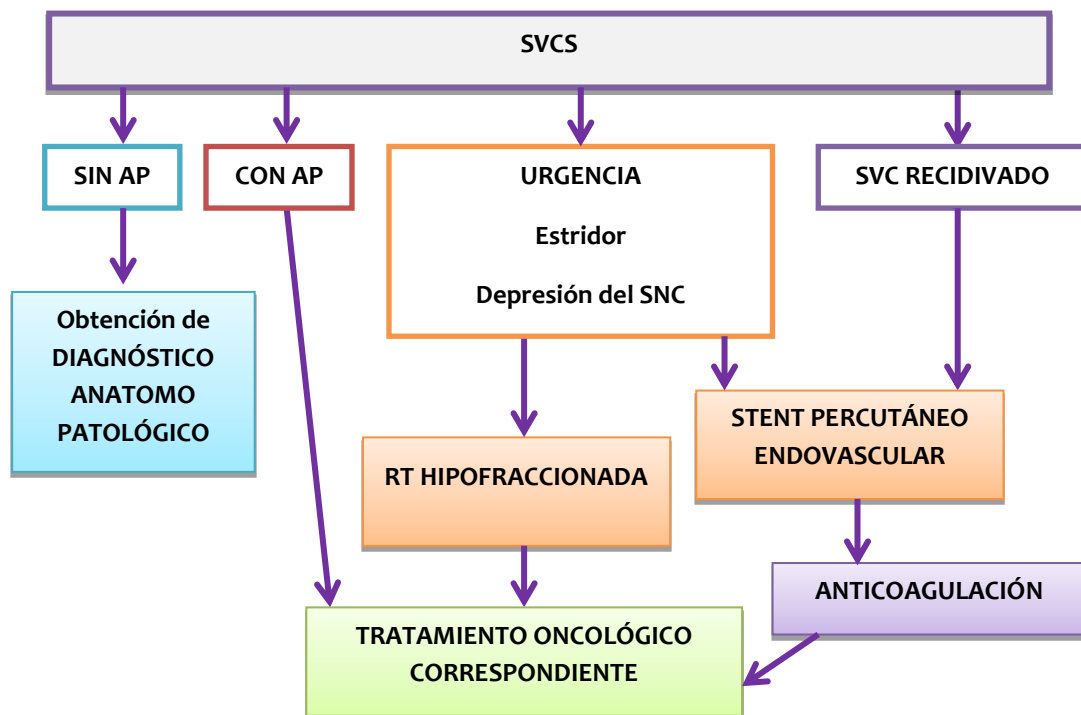
- En pacientes previamente tratados con progresión de su enfermedad o recidiva y SVCS sintomático, se sugiere la colocación de un stent endovascular para aliviar los síntomas (Grado 2B).

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 No-1 (Estadio 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).**



Bibliografía

1. Garcia Monaco R, Bertoni H, Pallota G, et al. Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:208.
2. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356:1862.
3. Chee CE, Bjarnason H, Prasad A. Superior vena cava syndrome: an increasingly frequent complication of cardiac procedures. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:226.
4. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JA. Superior vena caval obstruction. Is it a medical emergency? *Am J Med* 1981; 70:1169.
5. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14:338.
6. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:260.
7. Parish JM, Marschke RF Jr, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:407.
8. Bell DR, Woods RL, Levi JA. Superior vena caval obstruction: a 10-year experience. *Med J Aust* 1986; 145:566.
9. Bechtold RE, Wolfman NT, Karstaedt N, Choplin RH. Superior vena caval obstruction: detection using CT. *Radiology* 1985; 157:485.
10. Thornton MJ, Ryan R, Varghese JC et al. A three-dimensional gadolinium-enhanced MR venography technique for imaging central veins. *AJR* 1999; 173:999.
11. Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. *Chest* 2005; 128:1551.
12. Mineo TC, Ambrogi V, Nofroni I, Pistolesse C. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:223.
13. Porte H, Metois D, Finzi L et al. Superior vena cava syndrome of malignant origin. Which surgical procedure for which diagnosis? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:384.
14. Nagata T, Makutani S, Uchida H, et al. Follow-up results of 71 patients undergoing metallic stent placement for the treatment of a malignant obstruction of the superior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:959.
15. Kee ST, Kinoshita L, Razavi MK et al. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998; 206:187.
16. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 132:368S.
17. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome--a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008; 3:811.
18. Mose S, Stabik C, Eberlein K et al. Retrospective analysis of the superior vena cava syndrome in irradiated cancer patients. *Anticancer Res* 2006; 26:4933.
19. Baker GL, Barnes HJ. Superior vena cava syndrome: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Crit Care* 1992; 1:54.
20. Tanigawa N, Sawada S, Mishima K et al. Clinical outcome of stenting in superior vena cava syndrome associated with malignant tumors. Comparison with conventional treatment. *Acta Radiol* 1998; 39:669.
21. Urruticoechea A, Mesia R, Dominguez J et al. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent insertion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43:209.
22. Lanciego C, Chacon JL, Julian A et al. Stenting as first option for endovascular treatment of malignant superior vena cava syndrome. *AJR* 2001; 177:585.
23. Smith SL, Manhire AR, Clark DM. Delayed spontaneous superior vena cava perforation associated with a SVC wallstent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24:286.
24. Doty JR, Flores JH, Doty DB. Superior vena cava obstruction: bypass using spiral vein graft. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1111.
25. Garcia Monaco R, Bertoni H, Pallota G et al. Use of self-expanding vascular endoprostheses in superior vena cava syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:208.
26. Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J. Clinical practice. Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 2007; 356:1862.
27. Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for
28. Savarese DM, Zavarin M, Smyczynski MS, et al. Superior vena cava syndrome secondary to an angiotropic large cell lymphoma. *Cancer* 2000; 89:2515.
29. Nagata T, Makutani S, Uchida H et al. Follow-up results of 71 patients undergoing metallic stent placement for the treatment of a malignant obstruction of the superior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:959.
30. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome--a proposed classification system and algorithm for management. *J Thorac Oncol* 2008; 3:811.

31. Loeffler JS, Leopold KA, Recht A et al. Emergency prebiopsy radiation for mediastinal masses: impact on subsequent pathologic diagnosis and outcome. *J Clin Oncol* 1986; 4:716.
32. Wilson P, Bezjak A, Asch M et al. The difficulties of a randomized study in superior vena caval obstruction. *J Thorac Oncol* 2007; 2:514.
33. Dhaliwal, RS, Das, D, Luthra, S, et al. Management of superior vena cava syndrome by internal jugular to femoral vein bypass. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:310.
34. Charokopos, N, Antonitsis, P, Klimatsidas, M, et al. Secondary endovascular repair of a reconstructed superior vena cava in a patient with a malignant thymic epithelial neoplasm. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:267.

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

Índice 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

Los tratamientos con técnica 3D conformados o la IMRT (cuando la necesidad lo justifique), son los aconsejados preferentemente para los estadios II y III, especialmente si se administrará RT y QT concomitante o secuencial con criterio radical (1, 2, 50,52).

- a. Estas tecnologías permiten aplicar una dosis radiante total más alta en el volumen blanco, con mejora del control local.
- b. Con la posibilidad de producir menor toxicidad en los tejidos sanos y además mediante el Histograma Dosis Volumen (HDV) permite conocer con precisión el monto de dicha toxicidad (18-23,41-47, 51,53).
- c. La utilización de estas tecnologías, no sólo ofrece menor toxicidad, sino que también, aumenta la supervivencia en los CPNCP EIII por el mejor control local, con una reducción del riesgo de muerte (HR 0.77; 95% CI, 0.73-0.82; p<.01), comparado cuando se utiliza simulación convencional (66- 67).

Las dosis recomendadas para tratamientos de 3D conformada e IMRT son:

- a. **RT Pre-operatoria, 45-50 Gy 1.8-2 Gy/día.** Se suele utilizar para el tratamiento de los vértices de pulmón, pero para las otras localizaciones es un procedimiento poco indicado, ya que la toxicidad de la RT impide muchas veces realizar una cirugía oncológica. En general, se desaconseja, especialmente si se requiere una neumonectomía (3 - 6).
- b. **Con RT sola Postoperatoria se pueden utilizar dosis de 60-70 Gy.** Cuando se va utilizar QT + RT concurrente, eventualmente, si las restricciones para el HDV lo permiten, se pueden alcanzar dosis de 60 - 66 Gy. En un trial (RTOG 0617), para casos de RT sola o QT + RT secuencial se compararon dosis de 60 vs 74 Gy, los resultados preliminares en cuanto a

supervivencia, serían mejores con 60 Gy (1,5-9,41).

- c. **Cuando se va a utilizar Qt+RT concomitante y si las restricciones para el HDV lo permiten, se pueden alcanzar dosis de 60-66Gy.**

El criterio aconsejado es irradiar estrictamente el volumen comprometido con dosis relativamente altas de RT y no un volumen “electivo” muy extenso, al cual por toxicidad solo se le podrá aplicar una dosis total baja, quizás sería aconsejable utilizar el criterio de “selective elective irradiation” (irradiación electiva con criterio selectivo) (10,11,42,45,50-53,56,69,70).

Determinar el PTV (*planning tumor volumen*, volumen tumoral planificado), teniendo en consideración el GTV (*gross tumor volumen*, volumen tumoral visible) + CTV (*clinical tumor volumen*, volumen tumoral incluyendo posible compromiso microscópico) y márgenes para el movimiento del blanco y errores del posicionamiento diario (50-52).

- a. Se aconseja la determinación del GTV por TC y/o PET-TC
- b. Con respecto a la RT regional nodal para el tratamiento del CNPC, es conveniente referirse a INI (*involved nodal irradiation*, irradiación de los ganglios comprometidos) y no a ENI (*elective nodal irradiation*), ya que esta última no ofrecería ventajas en cuanto a control loco-regional de la enfermedad y aumenta la toxicidad. No obstante, algunos autores, preconizan el uso de un ENI prudente (“selective elective nodal irradiation”), que no impida una dosis eficaz (ej: 63-66 Gy) en el GTV + CTV (10,11,14-17,45,50,55,69,70)
- c. Hay que determinar mediante el HDV (histograma dosis volumen) la toxicidad de pulmones, médula espinal, esófago, cardíaca y plexo braquial, de estar éste en el volumen a irradiar (7-9, 16,21-23, 37,42-44, 46,47, 50, 53, 68).

- d. Los pacientes que realizan QT concomitante con RT, presentan mayor toxicidad. Es conveniente tener en consideración para estos casos las restricciones de dosis de V20 y MLD (*mean lung dose*) (10, 18, 19, 50, 20,68).
- e. Los neumonectomizados, tienen menos tolerancia a la toxicidad pulmonar. Se aconseja en estos casos restringir la MLD (dosis media pulmonar) a $\leq 8 - 8.5$ Gy (24-26,68).
- f. La energía de fotones a utilizar para irradiar los blancos ubicados en parénquima pulmonar aconsejada es de 6-10 Mev, (27, 28,50).

Restricciones para Histograma Dosis Volumen (HDV) de tejidos normales

- a. MLD (mean total lung dose)
- b. V20 = % de “Total Lung” que recibe 20 Gy
- c. “Total Lung” = Pulmón Izq + Pulmón Der – CTV (clinical target volume) o PTV (planning target volumen) (es la totalidad del pulmón restante funcionando)
- d. La determinación de estos valores, nos permiten conocer la toxicidad de los tejidos sanos vecinos y es aconsejable evaluarlos previamente, para aceptar un HDV y aprobar un plan de tratamiento.

ESTRUCTURA	LIMITE
MEDULA ESPINAL	45-50 Gy 1.8-2 Gy/d
PULMÓN RT Radical sola	MLD* < 20 Gy V20* ≤ 37% Ideal V20 ≤ 31%
PULMÓN adyuvancia RT post-neumonectomía	MLD ≤ 8 - 8.5 Gy
PULMÓN RT+QT (CRT)	V20 ≤ 25-27%
CORAZÓN	V40 < 100% Ideal V40 < 50% V60 < 33%
ESOFAGO	DOSIS MEDIA < 34Gy V55 ≤ 30%
PLEXO BRAQUIAL	64-66 Gy 1.8-2 Gy/d

Indicaciones

- a. En tumores resecaados Ro con pN2, se aconseja QT adyuvante y eventualmente RT secuencial a posteriori (29-31,50,61)
- b. En tumores resecaados R1-2 con pN2, se aconseja RT + QT concomitante (32-36,50, 60-62)
- c. Las interrupciones del tratamiento, se desaconsejan para evitar fallas loco-regionales
- d. Una QT de inducción puede ser necesaria, si el volumen a tratar es muy grande y su inclusión en el CTV (clinical target volume), resultaría en un alto riesgo de neumonitis; a posteriori, si se obtiene una buena respuesta con la QT de inducción, se puede continuar con Quimio-radioterapia o RT sola. (2,50,56)
- e. En los estadios IIIA “bulky” (voluminoso), algunos “no bulky” no pasibles de cirugía y los EIII B, el tratamiento radical estándar es la QT+RT concomitante (1,2,37-40,50,55)
- f. Los tratamientos paliativos loco-regionales, se tratan tanto sean SVCS (síndrome de vena cava superior), neomonectomía obstructiva ó hemostático (hemoptisis) con dosis de 30-45 Gy y fraccionamientos de 2-3 Gy /día, lo conveniente es restringirse a un tiempo total de 2-4 semanas, quizás lo mejor sea administrar la dosis total en 2-3 semanas (1)
- g. La conducta con los EIV por metástasis única encefálica se desarrollan por separado (ver Tratamiento de CPNCP con metástasis única en encéfalo y su correspondiente algoritmo)

Referencias

1. 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.
2. Schild S y col "Management of stage III non small cell lung cancer". *UpToDate* 18.3 2010.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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 Biol Phys* 2005; 61:318-328.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Willner J. y col. A little to a lot or a lot to a tittle? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:548-556
11. Gopal R. y col. The relationship between local dose and loss of function for irradiated lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 106-113.
12. Bradley JD y col. Primary analysis of the phrase II component of a phrase I/II dose intensification and concurrent chemotherapy for patients with inoperable non -small cell lung cancer: RTOG 0117. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2475-2480.
13. Belberdos JS y col. Report from the international Atomic Energy Agency (IAEA) consultant's meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:335-342.
14. Sanuki-Fujimoto N y col. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in inoperable non – small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009; 91:433-437
15. Rosenzweig KE. E involved-field radiation therapy for inoperable non – small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 25:5557-5561.
16. Kong FM y col. High – dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2005; 63:324-333.
17. Zhao L y col. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early – stage non – small cell lung cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2007: 68:103-110.
18. Graham MV y col. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non small cell lung cancer (NSCLC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-329-
19. Tsujino K. y col. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:110-115.
20. Ramella S. y col. Adding ipsilateral V20 and V30 to conventional dosimetric constraints predicts radiation pneumonitis in stage IIIA-B NSCLC treated with combined-modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:110-115.
21. Hall WH y col. Development and validation of a standardized method for contouring the brachial plexus: preliminary dosimetric analysis among patients treated with IMRT for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1362-1367.
22. Kim TH y col. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation penumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005; 235:208-215.
23. Rose J Rodriguez y col. Systematic review of dose- volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009; 91:282-287.
24. Rice DC y col. Dose dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:350-357.
25. Komaki R y col. Fatal penumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma: in regard to Allen y col. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1595-1596; author reply 1596.

26. Allen AM y col. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:640-645.
27. Ekstrand KE y col. Pifalls in the use of high energy X rays to treat tumors in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18:249-252.
28. Klein EE y col. A volumetric study of measurements and calculations of lung density corrections for 6 and 18 MV photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1163-1170.
29. The Lung Cancer Study Group: Effects of posoperative mediastinal radiation therapy on complete resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *NEJM* 1986; 315:1377-1381.
30. Keller SM y col. A randomized trial of posoperative adjuvant therapy inpatients with complete resected stage II or IIA non-small-cell lung cancer Eastern Cooperative Oncology Group. *NEJM* 2000; 343:1217-1222.
31. 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 Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *IJROBP* 2008; 72:695-701.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Albain KS y col. Phase III study of concurrent chemotherapy and radioteraphy (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
36. 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. *JThorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1250-1257
37. Bradley JD y col. A phase I/II radiation dose escalation study concurrent chemotherapy for patients with inoperable stages I to III non – small cell lung cancer: phase I results of RTOG 0117. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 28:2476-2480.
38. Furuse K y col. Phase II study of concurrent vs sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesina, and cisplatin in unresectable non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-2699
39. Socinsky MA y col. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage III non small cell lung carcinoma: a modified fase I/II trial. *Cancer* 2001; 92:1213-1223.
40. Auperin A y col: Meta-analysis of concomitant vs sequential radiochemotherapy in locally advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2181-2190.
41. 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.
42. Kong FM y col Final toxicity results of a radiation – dose escalation study in patients with non – small cell lung cancer (NSCLC): predictors for radiation pneumonitis and fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1075-1086.
43. Graham MV y col Clinical dose volumes histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non – small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 45: 323-329.
44. Kong FM y col. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17:108-120
45. Sulman EP y col. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009; 30 4:5.
46. Kong FM y col Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: Atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (5):1442-57.
47. Wang S y col. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment with non small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:1399-1407.
48. Gore EM y col. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non small cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Gropu Study RTOG 0214. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3):272-8.
49. Sun A. y col. Phase III trial of prophylactic cranial irradiation compared with observation in patients with locally advanced

- non – small cell lung cancer: neurocognitive and quality-of-life analysis. *J Clin Oncol* 2011;29 (3):279-86.
50. 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.
 51. De Ruyscher D. y col. “Biological Basis of Fractionation and Timming of Radiotherapy” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC” Cap.41:569-578. 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins
 52. Keall P y col. “Physical Basis of Modern Radiotherapy: Dose Volume” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC”. Cap.40:549-568 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.
 53. Liao Z. y col. “Radiation Treatment-Related Lung Damage” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC” Cap.44:601-641 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.
 54. Gore E. y col. “Prophylactic Cranial Irradiation in Non Small Cell Lung Cancer” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC”. Cap.57:837-844 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.
 55. Eberhardt W. y col. “Stage IIIB Non Small Cell Lung Cancer” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC”. Cap.56:821-836 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.
 56. 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.
 57. Arcasoy S y col. “Pancoast Syndrome and Superior Pulmonary Sulcus Tumors”. *Up To Date* 2010 18.3
 58. Vansteekiste J. y col. “Positron Emission Tomography in Lung Cancer” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC” Cap.27:403-416 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.
 59. Steliga M. y col. “Management of Stage II Non small Cell Lung Cancer and Pancoast Tumors” Pass H. y col. Principles & Practice of Lung Cancer “The Official Reference of the IASLC” Cap.34:473-489 4ª Ed. 2010 Lippincott Williams & Wilkins.
 60. Rosenzweig K. y col. Leibel and Phillips: Textbook of Radiation Oncology. 3ªEd.Elsevier Saunders 2010. Part 3, Cap 35 Tumors of the Lung, Pleura and Mediastnum. Pag 743-744.
 61. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines. Non Small Cell Lung Cancer Version 3. 2011
 62. Saynak M. y col Current Status of Postoperative Radiation for Non Small Cell Lung Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010 20:192-200.
 63. Potters L y col..American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and American College of Radiology practice guidelines for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1026-1032.
 64. Bezzak A y col. Harnessing Radiation Technology to Improve Survival. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2295-2296.
 65. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncologica* 1997; 33: 677-683.
 66. Timmerman Robert y col. Stereotatic Body Radiation Therapy for inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010; 303 (11):1070-1076.
 67. Chen Aileen B. y col. Survival Outcomes after Radiation Therapy for Stage III Non Small Cell Lung Cancer after Adoption of Computed Tomography Based Simulation. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2305-2311. Bezzak A. y col. Harnessing Radiation Technology to Improve Survival. *J Clin Oncol* 2011; 29 (17): 2295-2296.
 68. Marks L. y col. Radiation Dose-Volumen Effects in the Lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 Sup1: S70-S76.
 69. Schrupp D. y col. “Non Small Cell Lung Cancer” De Vita V. y col “Cancer Principles & Practice of Oncology”. Cap 75: 799-847 9º Ed. 2011 Lippincott Williams & Wilkins
 70. Rosenman J. y col. Selective Elective Nodal Irradiation: “Let’s head ‘em off at the pass”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81:1208-1210.

**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.