

## ❖ **CÁNCER DE PULMÓN A NO PEQUEÑAS CÉLULAS (CPNPC)**

### • **EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial. En el año 2014 se estimaron 159.260 muertes en Estados Unidos, de las cuales 86.930 corresponden a hombres, y 72.330 a mujeres.

En Argentina, el cáncer de pulmón se encuentra tercero en tasa de incidencia en hombres y cuarto en mujeres, ocasionando más de 9000 muertes al año en ambos sexos. Representa el 15% de defunciones por cáncer, superando así la tasa de mortalidad del cáncer de mama y colon.

### • **FACTORES DE RIESGO**

#### ➤ **Tabaquismo**

Más del 90% del cáncer de pulmón es atribuido al tabaco, siendo éste el principal factor de riesgo. Un análisis de cohorte prospectivo confirma la asociación entre el grado de exposición al tabaco y el riesgo del desarrollo de cáncer de pulmón. Se halló que el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es 13 veces mayor en los fumadores y 4 veces mayor en los no fumadores expuestos

#### ➤ **Exposición ambiental**

El porcentaje atribuible a este factor de riesgo corresponde entre el 7.9% y el 16.5% en hombres, y entre el 1.4% y el 4.5%, en mujeres. Los carcinógenos más frecuentemente asociados son el asbesto, las emisiones diésel, los hidrocarburos policíclicos aromáticos, la sílice, el arsénico y algunos metales pesados. Entre los mecanismos descritos para estos compuestos están el daño al ADN, las citoquinas inflamatorias y la alteración de los mecanismos de reparación del ADN, existiendo factores hereditarios, no del todo caracterizados aún, de susceptibilidad en el paciente.

#### ➤ **Genéticos**

Hay evidencia que sugiere la existencia de factores hereditarios genéticos que influyen en el desarrollo y progresión del cáncer de pulmón. El antecedente familiar en un pariente de primer grado está asociado a un aumento del riesgo relativo de 1.95.

#### ➤ **Género**

El aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres se explica, en su mayoría, por los cambios de hábitos y culturales de las últimas décadas. Sin embargo, son múltiples los factores que se encuentran en estudio (hormonales, genéticos) y que podrían vincularse al género, dado que el cáncer de pulmón en no fumadores es más frecuente en mujeres.

### • **PATOLOGÍA**

Durante las últimas décadas se han producido cambios en la epidemiología del cáncer de pulmón que se traducen en un incremento de la estirpe histológica adenocarcinoma dentro de los subtipos histológicos principales. La clasificación de la WHO del Cáncer

de Pulmón 2015 propuso cambios con respecto a la clasificación previa (2004) que incluyen (1) la utilización de inmunohistoquímica en la clasificación, (2) mayor énfasis e integración de testeos moleculares para personalizar las estrategias terapéuticas, (3) nueva clasificación de las biopsias pequeñas y el estudio citológico, (4) nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón, (5) reclasificación del carcinoma escamoso en keratinizante, no keratinizante, y basaloide; requiriendo el subtipo no keratinizante de estudio inmunohistoquímico que demuestre la estirpe escamosa, (6) tumores neuroendocrinos reagrupados en una sola categoría, (7) adición del carcinoma NUT, (8) cambio del término hemangioma esclerosante a pneumocitoma esclerosante, (9) cambio del nombre de hamartoma a 'hamatoma pulmonar', (10) creación del grupo de tumores PEComatosos, que incluyen: linfangioleiomatosis, PEComa benigno, PEComa maligno, (11) introducción de la entidad pulmonar: Sarcoma mixoide con presencia de translocación EWSR1-CREB1, (12) adición de la entidad mioepitelioma y carcinoma mioepitelial, que puede presentar rearrreglos en el gen EWSR1, (13) adición de la enfermedad de Erdheim-Chester a tumores linfoproliferativos y (14) grupo de tumores de origen ectópico que incluye: tumores de células germinales, timoma intrapulmonar, melanoma y meningioma.

La clasificación de la WHO 2015 recomienda realizar siempre inmunohistoquímica (IHC). El imperativo actual de los patólogos para distinguir entre adenocarcinoma y carcinoma escamoso está enfatizado por la presencia de mutaciones en EGFR, re arreglo ALK y ROS1 predominantemente en el subtipo adenocarcinoma.

La mayoría de los tumores pueden ser clasificados utilizando marcadores para adenocarcinoma: TTF-1 ó mucina y marcadores de tumores escamosos: p40 ó p63; siendo p40 el más específico

En cuanto a la gradación histológica, el adenocarcinoma lepidico es de bajo grado, los subtipos acinar y papilar de grado intermedio y los sólidos y micropapilares de alto grado.

Los tumores neuroendocrinos son clasificados de bajo grado: típicos, de grado intermedio: atípicos y de alto grado: carcinoma neuroendocrino de células pequeñas y grandes. Los carcinomas de células grandes NOS y pleomórficos son siempre de alto grado.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE TUMORES DE PULMÓN, OMS 2015

(0) = benignos

TUMORES EPITELIALES	TUMORES MESÉNQUIMÁTICOS
<p><b>Adenocarcinoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lepidico</li> <li>• acinar</li> <li>• papilar</li> <li>• micropapilar</li> <li>• sólido</li> <li>• mucinoso invasor                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• mixto (mucinoso y no mucinoso)</li> </ul> </li> <li>• coloide</li> <li>• fetal</li> <li>• entérico</li> <li>• mínimamente invasor                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• no mucinoso</li> <li>• mucinoso</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Lesiones pre invasoras</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperplasia adenomatosa atípica (0)</li> <li>• adenocarcinoma <i>in situ</i></li> </ul> <p>no mucinoso mucinoso</p> <p><b>Carcinoma escamoso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• queratinizante</li> <li>• no queratinizante</li> <li>• Basaloide</li> </ul> <p><u>Lesión pre invasora</u></p> <p>carcinoma escamoso <i>in situ</i></p> <p><b>Tumores neuroendocrinos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma de pequeñas células combinado</li> <li>• carcinomas de grandes células neuroendocrino</li> <li>• tumores carcinoides                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• típico</li> <li>• atípico</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Lesión pre invasora</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hiperplasia difusa de células neuro-endocrinas pulmonar idiopática (0)</li> </ul> <p><b>Carcinoma de grandes células</b></p> <p><b>Carcinoma adenoescamoso</b></p> <p><b>Carcinoma pleomórfico</b></p> <p><b>Carcinoma de células fusiformes</b></p> <p><b>Carcinoma de células gigantes</b></p> <p><b>Carcinosarcoma</b></p> <p><b>Blastoma pulmonar</b></p> <p><b>Otros y carcinomas inclassificados</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma linfoepitelioma –like</li> <li>• carcinoma NUT</li> </ul> <p><b>Tumores tipo glándulas salivales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma mucoepidermoide</li> <li>• Carcinoma adenoide quístico</li> <li>• Carcinoma epitelial- mioepitelial</li> <li>• Adenoma pleomórfico (0)</li> </ul>	<p><b>Papilomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• de células escamosas (0)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• exofítico</li> <li>• invertido</li> </ul> </li> <li>• glandular (0)</li> <li>• mixto: escamoso y glandular (0)</li> </ul> <p><b>Adenomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neumocitoma esclerosante (0)</li> <li>• adenoma alveolar (0)</li> <li>• adenoma papilar (0)</li> <li>• cistadenoma mucinoso (0)</li> <li>• adenoma de glándulas mucosas (0)</li> </ul> <p><b>Tumores mesénquimáticos</b></p> <p>Hamartoma pulmonar (0)</p> <p>Condroma (0)</p> <p>Tumores PEComatosos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• linfangioleiomiomatosis</li> <li>• PEComa benigno (0)</li> <li>• tumor de células claras</li> <li>• PEComa maligno</li> </ul> <p>Tumor miofibroblástico peribronquial congénito</p> <p>Linfangiomas pulmonar difusa</p> <p>Tumor miofibroblástico inflamatorio</p> <p>Hemangioendotelioma epitelioide</p> <p>Blastoma pleuropulmonar</p> <p>Sarcoma sinovial</p> <p>Sarcoma intimal de la arteria pulmonar</p> <p>Sarcoma mixoide pulmonar con translocación EWSR1-CREB1</p> <p>Tumores mioepiteliales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mioepitelioma (0)</li> <li>• carcinoma mioepitelial</li> </ul> <p><b>TUMORES LINFHISTIOCÍTICOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a la mucosa (Linfoma MALT)</li> <li>• Linfoma difuso de grandes células B</li> <li>• Granulomatosis linfomatoide</li> <li>• Linfoma intravascular de grandes células B</li> <li>• Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar</li> <li>• Enfermedad de Erdheim Chester</li> </ul> <p><b>TUMORES DE ORIGEN ECTÓPICO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumores de células germinales</li> <li>• Teratoma maduro (0)</li> <li>• Teratoma inmaduro</li> <li>• Timoma intrapulmonar</li> <li>• Melanoma</li> <li>• Meningioma, sin especificar (0)</li> </ul> <p><b>TUMORES METASTÁSICOS</b></p>

- **Biomarcadores predictivos de respuesta a ITK**

Se deben solicitar en todos los pacientes con CPNPC (Cáncer de Pulmón no pequeñas células) no escamosos o en estos últimos si hay sospecha por características epidemiológicas (no fumadores, pacientes jóvenes): mutación de EGFR

(tejido y/o biopsia líquida), BRAFm por (Real Time PCR, NGS, secuenciación sanger, PCR digital), traslocación ALK-EML4 (IHC), rearrreglos ROS1 y RET (FISH, NGS)  
Biomarcadores predictivos de respuesta a ITK

- **Marcadores de respuesta a inmunoterapia**

Se debe solicitar PD-L1 (IHC) en todos los pacientes con CPNPC. La expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  es predictiva de respuesta a pembrolizumab. Otros marcadores de respuesta como la carga mutacional (TMB) se encuentran en estudio.

- **TMN. 8ª EDICION (2018)**

El estadio es el factor pronóstico más determinante en cáncer de pulmón. Esta edición de estadificación del AJCC presenta algunos cambios respecto a la 7ª edición (2010), comenzándose a implementar a partir del 1ro de enero del 2018. La IASLC lideró el análisis de una base de datos de 95000 casos correspondientes a 16 países a lo largo del mundo. Los cambios más notables incluyen el tamaño tumoral "T" y los sitios de afectación metastásica "M".

TNM 8ª	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales, pero no evidenciado en estudios por imágenes o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 3$ cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar (no compromiso del bronquio principal)
<b>T1a (mi)</b>	<b>Adenocarcinoma mínimamente invasivo (<math>\leq 5</math> mm de invasión en cualquier foco)</b>
<b>T1a</b>	<b>Tumor <math>\leq 1</math> cm en su diámetro mayor</b>
<b>T1b</b>	<b>Tumor <math>&gt; 1</math> cm y <math>\leq 2</math> cm en su diámetro mayor</b>
<b>T1c</b>	<b>Tumor <math>&gt; 2</math> cm y <math>\leq 3</math> cm en su diámetro mayor</b>
<b>T2</b>	<b>Tumor <math>&gt; 3</math> cm y <math>\leq 5</math> cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: afecta bronquio principal <b>independientemente de la distancia desde carina</b> pero sin afectación carinal, invade pleura visceral, se asocia a <b>atelectasia o neumonitis obstructiva</b> que se extiende a la región hilar, <b>afectando a parte o todo el pulmón</b></b>
<b>T2a</b>	<b>Tumor <math>&gt; 3</math> cm y <math>\leq 4</math> cm en su diámetro mayor</b>
<b>T2b</b>	<b>Tumor <math>&gt; 4</math> cm y <math>\leq 5</math> cm en su diámetro mayor</b>
T3	<b>Tumor de <math>&gt; 5</math> cm y <math>\leq 7</math> cm</b> en su diámetro mayor o con nódulo(s) tumoral en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal
T4	<b>Tumor <math>&gt; 7</math> cm</b> en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina

(Se resalta en negrita las diferencias con respecto a la edición 7ª del TNM)

<b>N (afectación de ganglios linfáticos regionales)</b>	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales,escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales

<b>M (afectación de ganglios linfáticos regionales)</b>	
M0	No evidencia de metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis única extratorácica
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos



10mm, y en ciertos tipos histológicos (falsos negativos en adenocarcinoma lepidico, adenocarcinoma in situ y carcinoide típico, y falsos positivos en procesos inflamatorios o infecciosos)

- Resonancia Magnética. Tiene utilidad en tumores del sulcus superior para evaluación de la extensión y el compromiso óseo y de partes blandas. La resonancia magnética es el estudio de elección en la detección de metástasis cerebrales del cáncer de pulmón. Si bien es discutido, avalamos la solicitud en estadificación inicial a partir de estadios III o en caso de síntomas que lo ameriten
- Centellograma óseo: se solicita para evaluar la presencia de compromiso óseo metastásico cuando no se dispone de PET

### ➤ **ESTUDIOS INVASIVOS**

- Broncoscopía: Este método es de utilidad en diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón. En lesiones centrales, mediante lavado bronquial, cepillado bronquial, biopsia directa y/o punción transbronquial con aguja fina, tiene una sensibilidad global de 88% y especificidad de 100%. En las lesiones periféricas la sensibilidad global es de 78%, 34% si presentan un tamaño <2 cm, y 63% si son >2 cm. La ecografía endobronquial (EBUS) con transductor radial, aumenta la sensibilidad en lesiones distales (73%)
- Ecografía Endobronquial (EBUS) y EBUS –TBNA Es el procedimiento de elección en la estadificación inicial del mediastino. Esta técnica permite la obtención de imágenes de estructuras profundas midiendo y registrando el reflejo de ondas sonoras de alta frecuencia continuas o intermitentes. El broncoscopio cuenta en su extremo distal de un transductor lineal, que emite el sonido y captura las imágenes más allá de la pared traqueal o bronquial con una profundidad desde los 3 mm a 8 cm a partir del transductor, permitiendo ver en tiempo real la penetración de la aguja en el ganglio seleccionado. 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 La sensibilidad ha sido estimada entre 85-92% y la especificidad es del 100%. Todo paciente con sospecha de enfermedad mediastinal y un EBUS-TBNA negativo debe confirmarse la negatividad con mediastinoscopía.
- Mediastinoscopía: La mediastinoscopía es el gold standard de los métodos de diagnóstico invasivo prequirúrgico para la patología del mediastino medio. Se realiza con anestesia general, puede biopsiar bajo visión directa las estaciones 2R, 4R, 2L, 4L y 7. La mediastinoscopía extendida, alcanza las estaciones ganglionares 5 y 6, pero no es un procedimiento que se realice de manera estándar. Tiene 87% de sensibilidad para descartar enfermedad mediastinal y la especificidad es del 100%. Las estaciones 5 y 6, y la región más posterior de la estación 7, 8 y 9 no son accesibles a la mediastinoscopía estándar, siendo en parte causa de falsos negativos. Se recomienda el estudio histopatológico intraoperatorio para la evaluación de la representatividad de la muestra.

En 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.

Debe realizarse en:

- Todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP y evidencia de enfermedad hilar/mediastinal en la estadificación no-invasiva (TC o PET).
- Todo paciente con sospecha o diagnóstico de CP, con estadificación no-invasiva negativa [N0], pero con alguna de las siguientes características:
  - Tumor primario mayor a 3 cm de diámetro
  - Lesiones centrales
- Se recomienda biopsiar al menos las siguientes estaciones: paratraqueales derechos [4R], izquierdos [4L] y subcarinales [7].
- 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.
- 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]
- ✓ La TBNA debe ser el primer procedimiento durante la realización de una broncoscopia diagnóstica por sospecha de CP a fin de evitar la contaminación de la muestra. Las muestras deben tomarse empezando por la estación de peor pronóstico: N3, luego N2 y finalmente N1. Es necesaria también la presencia de un citopatólogo en el lugar de trabajo para evaluar la representatividad de la muestra.
- ✓ Una muestra de TBNA adecuada es aquella que contiene linfocitos. Las muestras pueden clasificarse como: malignas, sospechosas o negativas. Al obtener un resultado negativo debemos continuar con la evaluación del compromiso ganglionar por otros métodos.
- 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 trans-esofágica.

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)-

## ❖ CRITERIOS FUNCIONALES PARA CIRUGÍA DE RESECCIÓN EN PACIENTES PRESUMIBLEMENTE OPERABLES

### Evaluación funcional respiratoria pre-resección

Se estima que solo alrededor de 22% de los casos de cáncer de pulmón no células pequeñas son patológicamente estadificados como candidatos a cirugía con intención curativa al momento del diagnóstico. Además, en este grupo de pacientes es frecuente la comorbilidad con EPOC, siendo una causa mayor de exclusión del tratamiento quirúrgico, en pacientes que por su estadio se beneficiarían del mismo

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: la primera incluye la realización de espirometría y DLCO; la segunda comprende el cálculo de la función pulmonar postoperatoria utilizando la gammagrafía de perfusión pulmonar cuantitativa y/o el conteo de segmentos a reseca; y la tercera es la estimación de la capacidad de ejercicio con medición de consumo de oxígeno ( $VO_2$  max) mediante la realización de un test de ejercicio cardiopulmonar (TECP) o de pruebas de ejercicio de baja tecnología.

### Etapas de la evaluación funcional respiratoria pre-resección

1. Espirometría (VEF1).
2. Test de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO).
3. Cálculo de la función pulmonar postoperatoria (gammagrafía de perfusión pulmonar cuantitativa y/o el conteo de segmentos a reseca).
4. Determinación de capacidad de ejercicio:
  - a. Test de Ejercicio Cardiopulmonar (TECP).
  - b. Pruebas de ejercicio reglada de baja tecnología (PEBT): shuttle walk test incremental (SWTi); prueba de escaleras.

#### 1. Espirometría

Clásicamente, un valor de  $VEF_1 > 2$  L se asocia a una mortalidad postoperatoria de  $< 5\%$ , definiendo el caso como apto para resección incluyendo neumonectomía, y con un valor de  $VEF_1 > 1,5$  L apto para lobectomía<sup>4</sup>

Sin embargo, 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  $VEF_1 > 80\%$  del predicho se considera adecuado para neumonectomía.

## **2. DLCO (Difusión de Monóxido de Carbono)**

Numerosos estudios han posicionado a la DLCO como una herramienta útil para predecir el riesgo de morbilidad postresección, particularmente en sujetos con  $VEF_1 < 80\%$ , o aquellos que presentan disnea o evidencia de enfermedad intersticial.

En una revisión retrospectiva el riesgo de complicaciones pulmonares aumento de 2 a 3 veces con DLCO  $< 80\%$ , y valores por debajo del 60% se asociaron a mayor mortalidad. Por lo antes expuesto si los valores de DLCO y  $VEF_1 > 80\%$  paciente apto para resección

## **3. Cálculo de Función Pulmonar Postoperatoria Predicha ( $VEF_{1ppo}$ , $DLCOppo$ )**

Los valores de función pulmonar preoperatoria no tienen en cuenta ni la magnitud de la resección, ni la calidad del tejido a resecar. Por eso, si los valores de  $VEF_1$  o DLCO  $< 80\%$  teórico conviene complementar los estudios con el cálculo de la función pulmonar post-operatoria predicha (ppo) según la extensión de la resección planeada.

Para ello se han desarrollado varias ecuaciones: algunas basadas en métodos que evalúan la cantidad tejido pulmonar que realmente aporta a la función como el centellograma de perfusión pulmonar; y en otros casos en el conteo de segmentos anatómicos a resecar.

Un valor de corte  $< 40\%$  del predicho en  $VEF_1$  y/o  $DLCOppo$ , está asociado a un riesgo aumentado de complicaciones postresección, con una tasa de mortalidad del 16 al 40%, 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%, excluyendo a estos pacientes de cirugía mayor

### *Producto predictivo postoperatorio*

El resultado de multiplicar los valores de  $VEF_{1ppo}$  y  $DLCOppo$  se ha estudiado como predictor de riesgo post resección, determinándose que un valor  $< 1650$  se asocia a mayor morbilidad

## **4. Capacidad de Ejercicio**

### **a) Test de Ejercicio Cardiopulmonar (TECP) – $VO_{2max}$**

La capacidad de ejercicio expresada como el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2max}$ ) 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 (%VO<sub>2max</sub>).

Con un valor preoperatorio de VO<sub>2max</sub> > de 20 ml/kg/min o >75% del predicho la morbilidad postoperatoria es < 10% y la mortalidad cercana a 0. Por otra parte, varias series de casos han reportado que cuando el VO<sub>2 max</sub> es < 10 ml/kg/min o <40% del predicho existe un alto riesgo de complicaciones postoperatorias para cualquier tipo de resección.

Entre estos dos valores de corte existe una población de pacientes con un riesgo de complicaciones intermedio, donde los standard de manejo no están totalmente definidos, sobre todo aquellos con un valor de VO<sub>2max</sub> 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%.

Aquellos pacientes con un valor de VO<sub>2max</sub> preoperatorio entre 15-20 ml/kg/min pueden remitirse para cirugía de resección con intento curativo, con un riesgo aceptable.

## **b) Pruebas de Ejercicio de Bajo Costo**

Las PEBT presentan como ventaja que son más sencillas y económicas que el TECP, y sus resultados tienen buena correlación el valor del VO<sub>2</sub>máx real medido por TECP. Por otra parte, su bajo nivel de estandarización constituye una desventaja. Se considera que un valor de SWTi > 400 m (25 shuttles) o una prueba de escaleras mayor a 22 m de ascenso corresponderían a un VO<sub>2</sub>max >15 mL/kg/min, el cual es indicativo de un riesgo quirúrgico aceptable. Valores inferiores requieren la realización del TECP

### ❖ **TRATAMIENTO**

#### • **ABORDAJE QUIRÚRGICO**

#### **Estadios I y II**

Representan aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer de pulmón no a pequeñas células (NSCLC). Para este grupo de pacientes, si no existe contraindicación, la resección quirúrgica es el tratamiento de elección. La mortalidad asociada a la cirugía disminuye y aumenta la supervivencia a largo plazo si se realiza en centros con alto volumen de pacientes portadores de tumores resecados.

#### ***Criterios de operabilidad - Elección de la táctica quirúrgica***

##### ***Cirugía radical típica***

La lobectomía está aceptada como tratamiento óptimo para estadios tempranos de NSCLC. Para lobectomía se requiere la indemnidad de un trayecto no menor de 2 cm distal al ostium de origen del bronquio lobular. Resecciones pulmonares a través de toracotomía, o el abordaje mini invasivo por VATS utilizando tres puertos o cirugía robótica. La videotoracoscopia en cualquiera de sus formas es un método seguro, que respeta las mismas consignas de resección en cirujanos entrenados en VATS que los procedimientos considerados convencionales. En caso de que el compromiso hilar de los ganglios impida el tratamiento de los elementos del hilio lobar, se hará neumonectomía. Para neumonectomía se requiere falta de compromiso de un tramo de por lo menos 2 cm del bronquio fuente.

### ***Resección en menos***

La segmentectomía típica está indicada en resecciones de carcinoma pulmonar periférico y de pequeño volumen y en pacientes que su capacidad funcional pulmonar no califique para resección estándar. Es más anatómica que la resección atípica que solo permite una extirpación local no anatómica. Deberían complementarse con radioterapia postoperatoria. Estos procedimientos se pueden realizar por videotoracoscopia.

Aunque no hubiera adenomegalias ostensibles, a la exéresis del lóbulo o del pulmón se agrega: a) muestreo ganglionar, que significa la obtención de uno o algunos ganglios de cada grupo mediastinal para la ulterior estadificación basada en los resultados del estudio histológico diferido; o bien b) vaciamiento de todos los ganglios del mediastino homolateral junto al tejido celular que los rodea cuyo objetivo es también la estadificación. Aunque aún no está establecido si este procedimiento complementario de la extirpación pulmonar tiene valor terapéutico, es el procedimiento de elección en nuestra institución

### **Estadio IIIA**

La certificación de N2 se realiza previamente mediante biopsia videomediastinoscópica o percutánea. Algunos centros limitan la indicación quirúrgica a los casos en que la neoadyuvancia hubiera producido respuesta completa o parcial sobre la metástasis ganglionar, comprobada mediante mediastinoscopia o valoración por PET-CT. Si la lesión es apical Pancoast – Tobias se indica radioterapia, quimioterapia y cirugía combinadas. Si la lesión está ubicada fuera del ápex, es decir que no es lo que se conoce como Pancoast-Tobias, se indica neoadyuvancia combinada (quimio±radioterapia), exploración quirúrgica con resección en bloque de las otras estructuras comprometidas y luego se completará radioquimioterapia. Los pacientes no candidatos a cirugía realizan tratamiento combinado con QT y RT concurrente

### **Estadíos IIIB**

Si hubiera adenopatías contralaterales metastásicas certificadas (N3), se excluye el caso de entre las opciones de la cirugía con pretensiones curativas

### ***Cirugía radical ampliada***

La invasión de pleura parietal, pericardio, diafragma o pared torácica, permite en casos seleccionados practicar exéresis pulmonares que incorporen a la pieza operatoria las estructuras comprometidas por propagación, pudiéndose esperar resultados satisfactorios en términos de sobrevida si la sección se ha practicado a través de tejidos indemnes. La proximidad a las apófisis transversas de las vértebras del borde interno de un tumor que invade el esqueleto costal debe tenerse en cuenta para dejar un margen de seguridad suficiente de tejido no comprometido por la neoplasia, porque de otro modo son mucho más probables las recidivas.

### ***Cirugía radical con procedimientos tráqueo-broncoplásticos***

No pueden establecerse pautas generales. Cada caso ha de merecer un análisis particular, tanto si se considera aplicable la neumonectomía con resección de carina y reimplante, como si se plantea la opción de broncoplastias para exéresis económicas debidas a suficiencia respiratoria límite.

### ***Cirugía paliativa***

En casos de neoplasias complicadas puede optarse por indicar una resección, aunque ella no fuera radical, para relevar al paciente del cuadro generado por eventuales neumotórax, supuración, hemorragia, dolor terebrante, etc. Debe tenerse presente que cirugía paliativa no equivale a citoreducción, es decir resección con persistencia de residuo. Esta conducta no ha demostrado brindar beneficio alguno.

### ***Inoperabilidad***

Quedan excluidos de la terapéutica quirúrgica los pacientes con:

- Metástasis a distancia, excepto aquellos que son portadores de enfermedad oligometastásica. Metástasis cerebral operable única, quienes podrán ser sometidos a la exéresis de esta última y en forma sucesiva a la operación del primario pulmonar. Metástasis suprarrenal única podrán a quienes puede realizarse resección pulmonar y adrenal en forma secuencial o eventualmente simultánea si las dos lesiones son homolaterales.
- Cardiopatías de diverso tipo, que el cardiólogo considere invalidantes para cirugía.
- Fallas parenquimatosas graves recientes y/ o en curso, no compensadas o no compensables.
- Síndromes neurológicos por propagación: Claude Bernard Horner o Pourfour du Petit. Los cuadros neurológicos paraneoplásicos, en cambio, suelen remitir después de exéresis radical.
- Voz bitonal debida a parálisis recurrencial.
- Parálisis frénica de causa suprahiliar.
- Síndrome mediastinal tipo venoso con evidencia de hipertensión en el territorio de la cava superior.
- Evidencia de compromiso de los elementos vasculares del hilio primario.
- Demostración de invasión vertebral.
- Evidencia por endoscopía de compromiso del origen del bronquio fuente e invasión traqueal, ensanchamiento y fijeza o franca invasión de la carina inter-tráqueo-brónquica.
- Derrame pleural con células neoplásicas.
- Performance Status Inadecuado.

### **❖ TRATAMIENTO RADIANTE**

#### **Campos de irradiación**

##### ***Definición de los diferentes volúmenes de tratamiento***

- GTV (volumen tumoral macroscópico) Comprende las zonas tumorales visibles por imágenes (tumor primario y adenopatías mayores a 1 cm).
- CTV (volumen tumoral clínico) Incluye el GTV mas una zona de posible extensión microscópica.
- PTV (volumen tumoral planificado) Incluye el CTV más un margen de seguridad debido a la falta de certezas sobre el posicionamiento diario del paciente y la movilidad de los órganos internos. En el caso del carcinoma de pulmón se utiliza clásicamente un margen de un centímetro en todas las

direcciones. Este volumen debe recibir como mínimo el 95% de la dosis prescrita.

La determinación de cada uno de los volúmenes mencionados es difícil, la TAC es esencial para tal fin. La RNM puede resultar de utilidad en los tumores apicales. La tomografía por emisión de positrones parece ser el método no invasivo más exacto para tal fin, ya que permite diferenciar zonas metabólicamente activas (tumores), de zonas adyacentes atelectásicas.

El volumen de tratamiento planificado (PTV) incluirá el tumor primario y aquellos ganglios mayores de un centímetro de acuerdo con la imagen topográfica / zonas PET positivas, a lo que se agregará un centímetro de margen. La fosa supraclavicular homolateral será incluida en aquellos tumores del lóbulo superior. La médula espinal nunca debe recibir una dosis mayor a 45 Gy. El empleo de técnicas de planificación tridimensional facilita la evaluación de una adecuada cobertura tumoral y a la vez reduce el volumen de tejidos sanos irradiados. En caso de aquellos pacientes que recibieron quimioterapia previa, el volumen tumoral macroscópico (GTV) será aquel que se observa por TAC luego de la finalización del último ciclo de quimioterapia.

### **Fraccionamiento**

Las dosis varían en los diversos protocolos, en relación con el tipo de fraccionamiento utilizado.

Cuando se emplea el fraccionamiento convencional (2 Gy/día - cinco días por semana) para los tumores potencialmente resecables se emplean dosis totales de 60 Gy a nivel del tumor y adenopatías mayores a 1 cm por TAC. No se irradia el mediastino en forma electiva.

En el esquema Chartwel (RT Continua Hiperfraccionada Acelerada Week-end less (4.5 Gy/día en 3 fracciones diarias de 1.5 Gy separadas por 6 horas cada una) se alcanza una dosis total de 60 Gy.

### **Radioterapia definitiva en estadios iniciales**

Se denomina de esta manera a la que se aplica a pacientes con estadios potencialmente resecables, pero que fueron excluidos del tratamiento quirúrgico debido a razones imputables al huésped. La radioterapia definitiva estándar se aplica con intenciones curativas, a una dosis de 60-66 Gy (fraccionamiento 2 Gy/día). De acuerdo con series publicadas entre 1975 y 1998, puede con este esquema esperarse una sobrevida de alrededor de 20% a los 5 años, y una recidiva local de entre 40 y 70%.

Las nuevas recomendaciones en estadios I y II (T1 y T2 N0) en lesiones  $\leq$  5 cm inoperables, por razones clínicas, se sugiere radioterapia estereotáctica (SBRT) dependiendo si es una lesión central ("no -fly -zone", cercano al árbol bronquial hasta los 2 cm proximales) o periférica (a más de 2 cm del árbol bronquial) dado que tienen un alto riesgo de desarrollar toxicidades de grado 3-5 (27% vs 10%).

Hay diferentes esquemas de fraccionamiento de SBRT: para lesiones ubicadas a más de 2 cm del árbol bronquial que no llegan a pared torácica, tumores T1- 2 N0 ( $\leq$  5 cm) se puede realizar 3 fracciones de 18 Gy en 1.5 - 2 semanas. En tumores centrales o pared torácica, hay diferentes trabajos que evaluaron 50 Gy en 5 fracciones, entre otros.

El RTOG 0236 (Timmerman 2010) con pacientes T1-3 N0 en tumores periféricos tratados con 3 fracciones de 18 Gy, presentó un control local (LC) 93% a los 5 años, control locorregional (LRC) 62%, metástasis a distancia (DM) 31%, supervivencia libre de enfermedad (DFS) 26%, supervivencia general (OS) 40%.

También se evaluaron trabajos de una única fracción de 34 Gy vs 48 Gy en 4 fracciones, en lesiones T1 a T3 N0 ( $\leq 5$  cm). La rama de una sola 1 fracción tuvo una baja tasa de toxicidad tardía, (10.3 % vs 13.3 %), LC a los 2 años fue 97 % vs 93%, OS: 61 % vs 77%, DFS: 56% vs 71 % (RTOG 0915 Videtic IJROBP 2015).

También se evaluó escalamiento de dosis en lesiones tempranas centrales irresecables por cuestiones médicas, 50 Gy en 5 fracciones (fr) vs 60 Gy en 5 fr, el LC a los 2 años 88-89 %, supervivencia libre de progresión (PFS) 52-55%, OS 70-73 %, con un 6-7 % de toxicidad grado 3 (RTOG 0813, BEZJAK ASTRO2016).

Al compararse SBRT vs Cirugía en estadios tempranos resecables, hay 2 trabajos randomizados, STARS y ROSEL, que fallaron en reclutar. Su análisis combinado, (ROSEL/STARS) 58 pacientes T1 –T2 ( $\leq 4$  cm) N0 médicamente operable, randomizados a recibir SBRT (54 Gy en 3 fr, 50 Gy en 4 fr si lesión central, vs lobectomía y disección ganglionar mediastinal, tuvo mejor OS (SBRT 95% vs cirugía 79 %). La toxicidad grado 3-4 fue 10 % vs 44 % (Chang Lancet Oncol2015).

### **Radioterapia definitiva en tumores inoperables (IIIA inoperable y IIIB)**

En el Estadio IIIB por T1-3 N3 M0 y T4 N0-3 M0, se encuentran en proceso nuevas estrategias que incluyen la combinación de quimioterapia y radioterapia.

El siguiente es el esquema actualmente empleado para esos casos en nuestra institución:

1. Radioterapia/Quimioterapia concurrente (quimioterapia dosis completa o quimioterapia sensibilizante semanal). En el Metaanálisis de 1205 pacientes de 6 estudios que comparan QT + RT concurrente vs QT y RT secuencial, OS a los 5 años es de 15 % vs 10 %, PFS es de 16% vs 13%, pero con una toxicidad (esofagitis grado 3 18 % vs 4 %). No hubo diferenciación en la toxicidad pulmonar (Auperin, JCO 2010). El tratamiento estándar es radioterapia 3D conformada 60 Gy en 30 fr. El RTOG 0617, demostró que el escalamiento de dosis  $> 60$  Gy no mostró ningún beneficio clínico con QT concurrente y una toxicidad mayor de esofagitis grado 3 (43 % vs 16 %).
2. Radioterapia torácica de acuerdo al esquema CHART (acelerada, hiperfraccionada). (Protocolo)  
*Dosis total:* 60 Gy. *Dosis por fracción:* 1,5 Gy. *Número de fracciones/día:* 3 (con un intervalo entre cada aplicación de 6 hs). *Dosis diaria:* 4.5 Gy. Tratamiento de lunes a viernes. Catorce días de tratamiento, dieciocho días en total.  
Concomitantemente se administra cisplatino diario 6 mg/m<sup>2</sup> entre la segunda y la tercera sesión diaria.
3. En aquellos pacientes con un P.S. mayor a 2 y/o pérdida de peso mayor a un 20% durante los últimos seis meses se proponen diferentes esquemas de hipofraccionamiento Las opciones para realizar RT exclusiva: 40Gy/ 2Gy (20 días), 30 Gy / 3Gy (10 días), 20 Gy /4Gy (5 días), según el estado general del paciente.
4. QT secuencial seguida de RT para aquellos pacientes que no toleran la concomitancia de QT+ RT, hay una mejora supervivencia media (MS) de 13-15 meses,

OS a los 5 años es de 20 %, mejor que la RT sola (Dillman NEJM 1990, GALGB 8433 y RTOG 8808, Sause, Chest 2000).

### **Radioterapia preoperatoria**

Según las guías de ASTRO (Rodrigues, PRO 2015) donde no hay evidencia nivel 1 para la QT+ RT concurrente con criterio preoperatorio con 45 Gy o más, para pacientes resecables, debe ser considerado para pacientes con enfermedad N2 mínima, buen PS y sin pérdida de peso.

La QT + RT preoperatoria es recomendable para tumores de sulcus superior resecables, Este tipo de tratamiento actualmente se emplea casi exclusivamente en los tumores apicales tipo Pancoast Tobias. Se suministran inicialmente radiaciones en dosis de 45 Gy durante 4 semanas (fraccionamiento standard). Al cabo de un mes de finalizadas, se re estadifica con TAC, de progresar continua con QT/RT hasta 60 Gy, de no progresar realizará rescate quirúrgico.

En 111 pacientes con T3-T4 N0, tumor de vértice superior, fueron tratados con QT + RT concurrente 45 Gy, luego re estadificaron. Si hubo progresión, se completaba QT – RT definitiva con 63 Gy, sin cirugía. Si no hubo progresión, realizó cirugía y QT con CDDP + Etoposido (2 ciclos complementarios). Se resecó el 86 % de los pacientes, con pCR 56 % o con enfermedad residual mínima microscópica. El sitio más frecuente de recaída fue el SNC (SWOG 9416 /Int 0160, Rusch 2001).

### **Radioterapia postoperatoria**

La RT posoperatoria (PORT) históricamente utilizaba grandes volúmenes para irradiar áreas ganglionares. Múltiples estudios no demostraron beneficio de la sobrevida con PORT. El Metaanálisis (Lancet 1998,2005) evidenció la afectación de la OS, abandonando su indicación. Los datos actuales sugieren que la indicación de PORT para pN0-1 con margen negativos provoca toxicidad y ningún beneficio clínico. La indicación de PORT se beneficia a los pacientes usando con técnicas de radioterapia 3D conformado o con IMRT, para pacientes con N2 (50.4 Gy) y margen positivo (54 – 60Gy) (ASTRO Guías Rodrigues,PRO 2015)

Se indica en casos de:

- a) Resección incompleta por residuo microscópico.
- b) Estadios IIIA postoperatorios por N2 demostrados mediante el estudio diferido de los ganglios mediastinales extirpados.
- c) Resecciones ampliadas por T3 y T4.

Debe ponerse énfasis en el hecho de que la resección incompleta a que se hace referencia no ha sido deliberada, porque no se acepta la cirugía intencional dejando residuo macroscópico. Se trata de lobectomías o neumonectomías con márgenes considerados en el límite de la confiabilidad o casos en los cuales la histología diferida puso en evidencia neoplasia en el borde de sección bronquial que no fuera reconocido en la biopsia por congelación. La dosis de radioterapia en mediastino es de 45 Gy mientras que la dosis que se suministra en un lecho parietal positivo es de 54 a 60 Gy.



- **CASOS ESPECIALES**

### **Obstrucción bronquial**

También puede utilizarse radioterapia externa de intención paliativa o curativa a modo de *boost* o refuerzo de dosis. Es de mucha utilidad mantener la luz lograda mediante la instalación de una endoprótesis, que evitará la nueva obstrucción en caso de recidiva.

### **Síndrome de la vena cava superior**

Puede ser una de las formas de presentación del cáncer de pulmón y constituye una emergencia oncológica que exige una respuesta inmediata del equipo de salud. Además de las medidas generales y métodos diagnósticos empleados para determinar el sitio y la naturaleza de la obstrucción, la rápida instauración del tratamiento radiante suele ser la medida más importante a considerar, aunque también existe experiencia exitosa con prótesis expansibles endovasculares. Se utilizará un esquema de 30 Gy en diez días de tratamiento en caso de disnea de reposo o 60 Gy en seis semanas en pacientes sin sintomatología severa. En caso de síndrome de vena cava superior que no responde adecuadamente a tratamiento radiante o medicamentoso, está indicada la colocación de stents endovasculares.

### **Compresión medular aguda**

En forma similar a la obstrucción de la VCS este síndrome exige una rápida acción. Los mejores resultados de la radioterapia se obtienen cuando el inicio del tratamiento se realiza dentro de las primeras 48 h de instalación del cuadro. Se emplean dosis diarias de 3 o 4Gy hasta completar una dosis total de 20 a 30Gy.

## **❖ PAUTAS DE TRATAMIENTO SISTÉMICO**

### **Adyuvancia**

Existen metaanálisis que respaldan el uso de terapia adyuvante en cáncer de pulmón. Siendo el beneficio en sobrevida global a 5 años aproximadamente de un 5%. Debido a la magnitud del beneficio, es importante tomar en cuenta las comorbilidades y grupo etéreo del paciente antes de planificar el mismo. Los participantes en los ensayos de quimioterapia adyuvante utilizados en los metaanálisis no están seleccionados según histología o presencia de biomarcadores.

Dentro de las indicaciones se incluyen los estadios II –III A y los estadios IB con tumor mayor a 4 cm basados en ediciones previas del TNM. Cabe mencionar que en la octava edición los tumores mayores de 4 cm se califican como T2b y que en caso de ser N0 corresponde a un estadio II A.

En caso de tener indicación los esquemas utilizados son dobletes basados en platino planificando 4 ciclos post cirugía (cisplatino/vinorelbine, carboplatino/paclitaxel).

A la fecha no hay ensayos clínicos que avalen el uso de inmunoterapia o terapia dirigida en estos casos. Como excepción, si bien no está aprobado bajo esta indicación por la agencia regulatoria, en el año 2017 un ensayo de fase III aleatorizado en pacientes resecaos estadio II–III A con presencia de mutaciones EGFR DEL19 o L858R comparó gefitinib adyuvante por 24 meses vs quimioterapia. El uso de gefitinib presentó una mediana de sobrevida libre de enfermedad significativamente mayor que el uso de QT (28,7 vs 18 meses; HR 0,60 IC95% 0,42–0,87; p=0,0054). Más de un

60% de la cohorte de este ensayo eran estadio IIIA. Aún no están maduros los datos de sobrevida global.

Para indicaciones de RT adyuvante ver apartado de RT

### **ESQUEMAS DE QT**

Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1/Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> días 1y 8 cada 21 días

Carboplatino AUC x 5 / Paclitaxel 175 mg/ m<sup>2</sup> cada 21 días

Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o Carboplatino AUCX5 / Pemetrexed 500/ m<sup>2</sup> cada 21 días

### **ESTADIO III**

#### **A) N2**

Este subgrupo representa un conjunto heterogéneo de pacientes por lo que se sugiere que la decisión sea individualizada y bajo la evaluación de un equipo multidisciplinario. Los ensayos aleatorizados son escasos, de bajo número de pacientes y con varias limitaciones metodológicas.

Dentro de la problemática de este subgrupo encontramos la definición de N2 (ganglios mediastinales homolaterales) potencialmente resecable, ya que no hay definición basada en la evidencia, sino que generalmente dependen del grupo quirúrgico. A modo de ejemplo la Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos define, bajo consenso, que los ganglios mediastinales con menos de 25 mm en su eje corto son potencialmente resecables asumiendo que no hay evidencia de invasión nodal en las estructuras adyacentes. Otra de las limitaciones y controversia es la evaluación histológica pre y post tratamiento neoadyuvante o de inducción en estos pacientes.

La opción en este grupo seleccionado incluye tanto quimioterapia de inducción seguida de cirugía, quimioterapia con radioterapia seguida de cirugía o tratamiento de quimioterapia concurrente con radioterapia definitiva. Los ensayos aleatorizados y metaanálisis han fallado en demostrar superioridad de una estrategia sobre otra (QT+ cirugía vs QT+RT) .Tampoco hay ensayos aleatorizados que evalúen N2 único vs múltiple. De todas formas, cabe mencionar que la cirugía en ciertos casos con N2 sigue siendo parte del tratamiento multimodal.

En los tumores de vértice potencialmente resecables, la quimioterapia con radioterapia concurrente de inducción seguida de cirugía es el tratamiento de elección. La misma estrategia podría ser aplicada tumores T3 –T4 potencialmente resecables centrales en casos altamente seleccionados y centros de experiencia. En ambas situaciones la cirugía debería realizarse dentro de las 4 semanas de finalizada la radioterapia..

En los pacientes definidos como irresecables, el tratamiento estándar es QT+RT concurrente. En caso de no ser posible, la opción es el tratamiento secuencial. El uso de la estrategia concurrente genera beneficio en sobrevida global sobre la estrategia secuencial basado en un metaanálisis con beneficio absoluto de 4,5% a 5 años (HR 0,84; P =0,004). Hay que tener en cuenta que estos ensayos fueron realizados con métodos de diagnóstico y de radioterapia (2D) diferentes a los empleados en estas épocas. No hay evidencia del uso de quimioterapia modo de consolidación

## B) N3

Tratamiento de elección: RT / QT definitiva

Son pacientes definidos como irresecables, el tratamiento optimo es de QT+RT concurrente. En caso de no ser posible, la opción es el tratamiento secuencial. El uso de la estrategia concurrente genera beneficio en sobrevida global sobre la estrategia secuencial basado en un metaanálisis con beneficio absoluto de 4,5% a 5 años (HR 0,84; P =0,004).

### • ESQUEMAS DE QT/RT CONCURRENTE

**QT:** Carboplatino AUC x 2 / Paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> semanal

Carboplatino AUC x 5 / Paclitaxel 175 mg/ m<sup>2</sup> cada 21 días

Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> o Carboplatino AUCX5 / Pemetrexed 500/ m2 cada 21 días

A los 4000 cGy, efectuar IC para evaluar posibilidad quirúrgica

DT RT definitiva: 60 Gy 3D (ver apartado de RT)

En pacientes con PS igual o superior a 2 o comorbilidades, la RT sola o el tratamiento secuencial es una opción válida.

## ESTADIO IV

### Primera Línea

La primera línea de tratamiento sistémico se basará en la presencia de biomarcadores moleculares y/o histología, por lo que se sugiere realizar los mismos (ver apartado patología: biomarcadores). En caso de no contar con material tisular suficiente se sugiere, en caso de ser posible, re biopsiar al paciente, pudiendo de todas formas iniciar quimioterapia hasta obtener los resultados moleculares pertinentes. El único caso donde la biopsia tisular puede ser reemplazada es a través de la realización de biopsia líquida (sangre periférica) para la determinación de mutaciones del EGFR, ya que, de estar presente, el paciente puede iniciar tratamiento dirigido.

### **Según subtipo molecular**

- *EGFR con presencia de mutaciones comunes (DEL19 o L858R):* se indicará ITK (inhibidor de Tirosin Kinasa): Erlotinib / Gefitinib/Afatinib hasta progresión o toxicidad inaceptable

Las mutaciones poco comunes del EGFR (G719X, S768I o L861Q) son más frecuentes en pacientes tabaquistas. Estas son parcialmente sensibles a los ITKs por lo que su uso es discutible. En el caso de utilizar un inhibidor del EGFR se sugiere Afatinib debido al mayor volumen de evidencia, sin embargo la calidad de la misma no es satisfactoria. Ante la presencia del subtipo inserción del exon 20 se sugiere no utilizar inhibidores del EGFR por conferir resistencia a los mismos.

- **Translocación ALK positiva (EML4-ALK)**

Crizotinib/Ceritinib/Alectinib hasta progresión o toxicidad inaceptable

- **Fusión ROS1 presente**

El rearreglo ROS1 comprende 1-2% de los adenocarcinomas de pulmón. Ocurriendo más frecuentemente en mujeres jóvenes, no fumadoras.

Crizotinib hasta progresión o toxicidad inaceptable

- **BRAF V600E MUTADO**

Comprenden al 1-2% de los adenocarcinomas de pulmón. Tratamiento dabrafenib/trametinib

- **PDL1 positivo mayor a 50% en células tumorales**

Pembrolizumab 200 mg cada 21 días hasta progresión o toxicidad inaceptable.

El ensayo para esta indicación no reclutó pacientes con mutaciones del EGFR o translocaciones ALK (criterio de exclusión). De todas formas la presencia concomitante de un alto valor de PDL1 con estas alteraciones genéticas del EGFR o ALK no es frecuente. Por la evidencia a la fecha los pacientes con drivers oncogénicos no tendrían el mismo beneficio con inmunoterapia que los pacientes wild type.

La mayor parte de los pacientes no tendrá un biomarcador predictivo por lo que en ausencia de los mismos se indica quimioterapia. Los esquemas predilectos según histología se describen a continuación

- **Histología no escamosa**

- Carbo-Cis platino / Pemetrexed
- Carboplatino / Paclitaxel
- Carboplatino / Paclitaxel / Bevacizumab

- **Histología escamosa:**

- Platino / Gemcitabine
- Carboplatino / Paclitaxel

Los ciclos son 4 a 6 en caso de ausencia de progresión y adecuada tolerancia.

## **SEGUNDA LINEA**

La mayoría de los pacientes con carcinoma de pulmón no pequeñas células no presentan mutaciones drivers. Para pacientes con PS 0 o 2 sin estas mutaciones (EGFR/ALK/ROS1/BRAF V600E) que progresan a un tratamiento de 1L está recomendado un tratamiento de 2L: inmunoterapia o quimioterapia. La inmunoterapia demostró en comparación con quimioterapia (docetaxel) mejoría en tasa de supervivencia global, mayor duración de las respuestas logradas y menores efectos adversos.

En 2L tratamiento se pueden utilizar tanto anti- PD1 (Nivolumab, Pembrolizumab) como anti PD-L1 (Atezolizumab).

Para la indicación de Nivolumab no es necesario el testeo de PD-L1; pero aquellos pacientes con PD-L1 + 1% a 10% o más, presentan mayor sobrevida global que aquellos con PD-L1-.

Pacientes con carcinoma escamoso, en 2L de tratamiento también está indicado Nivolumab, a través del ensayo CheckMate-017 se comparó con Docetaxel. La sobrevida global mediana fue de 9.2 meses vs 6 meses. Tasa de respuesta objetiva 20% vs 9%. El nivel de expresión de PD-L1 no está asociado a la respuesta en pacientes con carcinoma escamoso.

En 2L de tratamiento, también está indicado Pembrolizumab, tanto en carcinoma no escamoso como escamoso, en pacientes que presentan PD-L1+  $\geq 1\%$ , progresados a esquemas basados en platino, la indicación se encuentra avalada por el ensayo clínico KEYNOTE-010 que lo comparo con Docetaxel, presentando mayor sobrevida mediana: 12.7 meses vs 8.5 meses. Para su indicación es necesario el testeo de PD-L1.

Atezolizumab, anti PD-L1, también puede ser utilizado en 2L en carcinoma no escamoso y escamoso, el ensayo clínico OAK, comparó Atezolizumab vs Docetaxel. Para pacientes con carcinoma no escamoso se evidenció mejoría en sobrevida global: 15.6 vs 11.2 meses; en pacientes con carcinoma escamoso la mejoría en sobrevida global fue menor: 8.9 meses vs 7.7 meses. El testeo de PD-L1 para su indicación no es necesario.

### **Esquemas de quimioterapia 2L**

- Docetaxel monodroga: todos los subtipos histológicos.
- Pemetrexed: carcinomas no escamosos
- Docetaxel/Ramucirumab: para todos los subtipos histológicos

#### **➤ EGFR MUTADO**

Un 60% de los pacientes tratados en 1L con ITKs al cabo de 9 a 13 meses desarrollan resistencia adquirida al tratamiento, la mutación T790M. Ante la presencia de T790M (detectada en tejido o biopsia líquida) se indicará Osimertinib (ITK de tercera generación)

Se considerará la utilización de quimioterapia sistémica cuando corresponda. En casos de enfermedad oligoprogresiva y oligosintomática se evaluará continuar con mismo ITK según criterio clínico

#### ***BRAF V600E MUTADO***

El tratamiento de 2L aún no está establecido.

#### **➤ REARREGLO ALK POSITIVO**

Comprenden al 5% de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Para pacientes progresados a Alectinib, las 2°Lineas de tratamiento posible son: Crizotinib, Ceretinib o Brigatinib. Alectinib está aprobado para pacientes progresados o intolerantes a Crizotinib; igual que el Ceretinib.

## ➤ REARREGLO ROS1

Hay estudios que se encuentran ongoing, no habiendo aun resultados para tratamiento de 2da línea.

### • MANTENIMIENTO

#### Opciones

Se refiere al uso de tratamiento onco-específico luego del tratamiento de primera línea en ausencia de progresión. Los pacientes son candidatos si se encuentran en respuesta o enfermedad estable, han experimentado buena tolerancia al tratamiento y presentan buen PS. Las opciones son:

1. Continuar con el componente no Platino más allá de los 4-6 ciclos iniciales. (Bevacizumab-pemetrexed)
2. Cambiar a un agente molecular

Erlotinib, Pemetrexed y Bevacizumab son drogas aprobadas para mantenimiento.

El mantenimiento se realiza hasta progresión, deterioro del PS o intolerancia al agente.

### • SEGUIMIENTO

Examen clínico, TAC tórax y abdomen superior trimestrales cada 3 meses hasta los 2 años y luego cada 6 meses

Broncofibroscopía con citodiagnóstico de lavado, al cabo del sexto mes y al año.

### • BIBLIOGRAFÍA

- 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. *Journal of Thoracic Oncology* 2009;4(7):792-801
- Loganathan RS, Stover DE, Shi W, Venkatraman E. Prevalence of COPD in Women Compared to Men Around the Time of Diagnosis of Primary Lung Cancer. *Chest* 2006;129(5):1305-12.
- 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(5):344-9.
- 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(2):89-108.
- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery. *Chest* 2007;132(3 suppl):161S-77S.

- Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96(6):894-900.
- Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Sol r M, Perruchoud AP. Lung Scanning and Exercise Testing for the Prediction of Postoperative Performance in Lung Resection Candidates at Increased Risk for Complications. *Chest* 1995;108(2):341-8.
- Zeiher BG, Gross TJ, Kern JA, Lanza LA, Peterson MW. Predicting Postoperative Pulmonary Function in Patients Undergoing Lung Resection. *Chest* 1995;108(1):68-72.
- 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. *Am J Roentgenol* 2002;178(3):667-72.
- Markos J, Mullan B, Hillman D. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:902-10.
- 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;151:1472-80.
- 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: 947-55.
- 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;39:260-5.
- Nakahara K, Ohno K, Hashimoto J. Prediction of postoperative respiratory failure in patients undergoing lung resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1988;46:549-52.
- Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *European Respiratory Journal* 2009;34(1):17-41.
- 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(3):704-10.
- Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal* 2013;143(5\_suppl):e166S-e90S.
- L. Crino, W. Weder, J. van Meerbeek, 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.
- 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.
- 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*. October 2010 Vol 65 Supplement III

- 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
- Kris MG, Gaspar LE, Chaff JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, Lin SH, Pass HI, Seth R, Shepherd FA, Spigel DR, Strawn JR, Ung YC, Weyant M. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2960-2974
- Ferrara R, Mezquita L, Besse B. Progress in the Management of Advanced Thoracic Malignancies in 2017. *J Thorac Oncol*. 2018 Mar;13(3):301-322. doi: 10.1016/j.jtho.2018.01.002
- Sorscher S. Pembrolizumab in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):996-7. doi: 10.1056/NEJMc1615559
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Kelsch C, Lee A, Coleman S, Deng Y, Shen Y, Kowanetz M, Lopez-Chavez A, Sandler A, Reck M; IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018 Jun 14;378(24):2288-2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948
- Hansen E., Roach III M., Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology 3rd Ed. 2018
- Chamberlein D., Yu J., Decker R., Radiation Oncology 2017
- Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome P, Kennedy C, Krasnik M, Peake M, Shemanski L, Bolejack V, Crowley JJ, Asamura H,
- Rami-Porta R; IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017 Jul;12(7):1109-1121. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.011.