



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



Guía de Práctica Clínica

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

2011



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



Guía de Práctica Clínica

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

2011

PRESENTACIÓN

Nuestro país está experimentando importantes avances en el campo sanitario en virtud de los aportes y esfuerzos de los trabajadores del sector Salud. Y dentro de esa perspectiva, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) ha logrado trascendentales logros cumpliendo sus funciones rectoras en el campo asistencial, docente y de investigación.

La Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que le hacemos llegar en este ejemplar tiene la intención de proponer procedimientos y tratamientos oncológicos que se aplican en los diversos establecimientos asistenciales que cuentan con servicios oncológicos, tanto públicos como privados.

Es función del INEN establecer los lineamientos técnicos del manejo del cáncer en el Perú, dada su condición de Organismo Público Ejecutor del sector Salud. Para efectos de esta guía, nuestros especialistas han recurrido a las evidencias médicas registradas en este nosocomio altamente especializado, fomentando de esta manera la generación de nuevos conocimientos, y adaptando su contenido a nuestra realidad en concordancia con lo establecido por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Cabe indicar, que este documento técnico coincide con la puesta en marcha del primer Programa Nacional de Prevención y Control del Cáncer, estrategia inédita en el país y cuyos objetivos son considerados como de gran envergadura, toda vez que sus acciones están proyectadas a impactar directamente en las cifras de morbilidad y mortalidad por cáncer.

Por lo tanto, podemos afirmar que estos lineamientos tienen carácter de una política de Estado y ello nos ubica en posiciones de liderazgo en América Latina. Además, de esta forma estamos contribuyendo a hacer realidad un anhelo de muchos años: acercar la atención oncológica a la población que vive en las zonas más alejadas del Perú, factor que ha contribuido, a lo largo de la historia, para que el cáncer se haya convertido en un serio problema de salud pública.

El contenido del presente documento será de gran ayuda para ustedes estimados lectores, y les orientará en su trabajo asistencial para lograr resultados de óptima calidad, ofreciendo diagnósticos más precisos y, por lo tanto, tratamientos más eficaces.

DR. CARLOS VALLEJOS SOLOGUREN
JEFE INSTITUCIONAL DEL INEN

REPUBLICA DEL PERU



Resolución Jefatural

Lima, 04 de ABRIL del 2011

VISTOS; El Informe N° 038-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Jefe del Departamento de Normatividad Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Memorando Circular N° 060-2011-J/INEN, emitido por el Jefe Institucional.

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, mediante la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo en concordancia con los Decretos Supremos N° 034-2008-PCM y 048-2010-PCM, se calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN como Organismo Público Ejecutor;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de normar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6° del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 422-2005-MINSA, de fecha 01 de junio de 2005, se aprobó la NT N° 027-MINSA/DGSP-V.01: "Norma Técnica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica", cuya

finalidad es estandarizar la elaboración de Guías de Práctica Clínica de acuerdo a los criterios internacionalmente aceptados; que respondan a las prioridades sanitarias nacionales y/o regionales, buscando el máximo beneficio y mínimo riesgo a los usuarios y, el uso racional de recursos en los establecimientos de salud;

Que, en atención a la norma citada precedentemente el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, ha aprobado mediante Resolución Jefatural N° 118-2011-J/INEN, de fecha 31 de marzo de 2011, el procedimiento denominado "Emisión de Documentos Normativos", para la emisión de Guías de Práctica Clínica Oncológica, para lo cual ha considerado necesario adoptar como referente a seguir, las Guías de Práctica Clínica emitidas por el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), las mismas que deberán ser adecuadas a la realidad de la región;

Que, en ese orden de ideas, se hace necesario complementar la "Directiva para la Formulación, Revisión, Aprobación, Difusión y Actualización de las Guías de Práctica Clínica de Patologías Oncológicas", aprobada mediante Resolución Jefatural N° 032-RJ-INEN-2007, incluyendo el proceso interno de adopción de las Guías de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), como norma de carácter referencial;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Autorizar la adopción de las Guías de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), conforme al procedimiento aprobado mediante Resolución Jefatural N° 118-2011-J/INEN, de fecha 31 de marzo de 2011.

ARTÍCULO SEGUNDO: Modificar la "Directiva para la formulación, revisión, aprobación, difusión y actualización de las Guías de Práctica Clínica de Patologías Oncológicas", aprobada mediante Resolución Jefatural N° 032-RJ-INEN-2007, incorporando el procedimiento denominado "Emisión de Documentos Normativos", para la emisión de Guías de Práctica Clínica Oncológica.

ARTÍCULO TERCERO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO CUARTO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO QUINTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE

Dr. Carlos Vallejos Sofocles
Jefe Institucional



REPÚBLICA DEL PERÚ



Resolución Jefatural

Lima, 03 de MAYO del 2011

VISTOS; El Informe N° 050-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Director del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control del Cáncer del INEN y el Memorando N° 094-2011-DOM-DIMED/INEN, emitido por el Coordinador del Comité de Validación de las Guías Clínicas;

CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, mediante la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo en concordancia con los Decretos Supremos N° 034-2008-PCM y 048-2010-PCM, se calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN como Organismo Público Ejecutivo;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de normar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refiriéndose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 6° del ROF que precisa como función general del INEN el Innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo

oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese orden de ideas, mediante el documento de visto se ha presentado para su aprobación la "Guía de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas", elaborada en base a la Guía del National Comprehensive Cancer Network - NCCN, la misma que cuenta con el visto bueno de la Dirección de Control del Cáncer y sus unidades orgánicas, por lo que es necesario oficializar la misma como una norma técnica oncológica de carácter referencial para su difusión y aplicación en cumplimiento de las normas precitadas;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar la "GUÍA DE CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS", la misma que en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO TERCERO: Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
 Dr. Raúl Cordero García-Zapata
 Jefe (e) Institucional




EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN EL PERÚ Y EN EL MUNDO

De acuerdo a Globocan 2008 (1), a nivel mundial el cáncer de pulmón es el primero en frecuencia en hombres (1.1 millones de nuevos casos por año) y el cuarto más común en mujeres (516 mil nuevos casos). El 55.0% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (884 mil casos). Las tasas de incidencia de cáncer de pulmón varían en aproximadamente 20 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas en hombres están en las regiones del Europa Central y del Este; y en Europa del Sur, con tasas incidencia estandarizada por edad (TEE) que fluctúan entre 60 y 50 casos por 100,000; mientras que en las mujeres las tasas de incidencia más altas varían entre 20 y 36 casos por 100,000 y ocurre en las regiones de Norte América, norte de Europa y la región de Australia/Nueva Zelandia. Las tasas más bajas ocurren en África Central y Occidental, con aproximadamente 3.0 casos por cada 100,000 habitantes (2).

En cuanto a mortalidad tenemos un estimado de un millón 375 mil muertes en el año 2008 a nivel mundial, convirtiendo al cáncer de pulmón en la primera causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en las mismas regiones donde las tasas de incidencia son altas; evidenciándose que la letalidad es alta en todas las regiones del mundo y en ambos sexos (1).

Los principales tipos histológicos de cáncer de pulmón son: Escamoso (epidermoide), Adenocarcinoma, Carcinoma de células grandes (anaplásico de células grandes) y Carcinoma de células pequeñas (células avena). Los tres primeros son clasificados juntos como Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, del 85 al 90% de las neoplasias malignas de pulmón corresponden a este tipo. Es importante separar el cáncer de células no pequeñas del cáncer de células pequeñas porque tienen diferente historia natural y diferente respuesta al tratamiento. En general, el cáncer de pulmón de células pequeñas ocurre en menor porcentaje, y el adenocarcinoma se hace cada vez más importante en ambos sexos (3).

Los informes oficiales de salud y artículos de revisión no ofrecen información detallada sobre la magnitud del cáncer de pulmón de células no pequeñas; a este hecho se agrega que es válido el registro de casos sólo con resultados de citología que especifiquen "carcinoma" y también es aceptado el diagnóstico es realizado por imágenes o clínicamente; sobre todo cuando la enfermedad está avanzada.

En América Latina y el Caribe, el cáncer de pulmón es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en ambos sexos, con una TEE de 13.0 casos por 100,000 habitantes; se ubica también en tercer lugar en frecuencia en mortalidad (1).

En relación a la sobrevida a 5 años, en Estados Unidos el cáncer de pulmón alcanza tasas de sobrevida en estadios iniciales de 53% en personas de raza blanca y 45% en la población afro americana; sin embargo sólo el 15% de los casos es diagnosticado con enfermedad localizada, el 55% ya tiene metástasis al momento del diagnóstico (4).

En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 2,036 casos nuevos (5). En la ciudad de Trujillo el cáncer de pulmón ocupa el sexto lugar en incidencia en hombres y el octavo lugar en mujeres (6). En la ciudad de Arequipa, es cuarto tipo de cáncer en hombres y el octavo en mujeres (7). En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, el cáncer pulmón se sitúa en quinto lugar cuando se agrupa a ambos sexos, con una tasa de incidencia estandarizada de 10.24 casos por 100 mil habitantes, un promedio de 837 casos por año, representando una disminución de 40% en hombres y un incremento de 97% en mujeres en relación al período 1968-1970 (8).

La casuística del INEN revela que en los últimos años se recibe en promedio 400 casos de cáncer de pulmón, con tendencia al incremento, ligeramente mayor en mujeres que en hombres.

Finalmente, el indicador de Años de Vida Saludable Perdidos (AVISA) reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú (9) sitúa al cáncer de pulmón en sexto lugar, para ambos sexos: representa 9,399 AVISAs en hombres y 9,032 AVISAs en mujeres, por año.

Referencias Bibliográficas:

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Curado MP et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX (2007). IARC Scientific Publications N° 160. International Agency for Cancer Research (WHO) and International Association for Cancer Registries; Lyon, France.
3. IARC-OMS. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008.
4. Jemal A et al. Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 60:277-300; 2010
5. Poquioma E. Junio 2007. Estimaciones de parámetros epidemiológicos y cálculo de AVISA del Grupo Cáncer. Lima: Promoviendo alianzas y estrategias, Abt Associates Inc.
6. Registro de Cáncer Poblacional de Trujillo, 1996-2002
7. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, 2002-2003
8. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011.
9. Velásquez A et al. La Carga de Enfermedad y Lesiones en el Perú. Ministerio de Salud, Lima, Perú. 2009.



Panelistas del NCCN para Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

* David S. Ettinger, MD/Chair †
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Wallace Akerley, MD †
Huntsman Cancer Institute at the University of Utah

Gerold Bepler, MD, PhD †
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute

Matthew G. Blum, MD ¶
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Andrew Chang, MD ¶
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Richard T. Cheney, MD ≠
Roswell Park Cancer Institute

Lucian R. Chirieac, MD ≠
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Thomas A. D'Amico, MD ¶
Duke Comprehensive Cancer Center

Todd L. Demmy, MD ¶
Roswell Park Cancer Institute

Apar Kishor P. Ganti, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Ramaswamy Govindan, MD †
Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Frederic W. Grannis, Jr., MD ¶
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Thierry Jahan, MD †
UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Mohammad Jahanzeb, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute

David H. Johnson, MD †
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Anne Kessinger, MD †
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Ritsuko Komaki, MD §
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Feng-Ming Kong, MD, PhD §
University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Mark G. Kris, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Lee M. Krug, MD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Quynh-Thu Le, MD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

Inga T. Lennes, MD †
Massachusetts General Hospital Cancer Center

* Renato Martins, MD †
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Janis O'Malley, MD φ
University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Raymond U. Osarogiagbon, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/University of Tennessee Cancer Institute

Gregory A. Otterson, MD †
Arthur G. James Cancer Hospital & Richard J. Solove Research Institute at The Ohio State University

Jyoti D. Patel, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University

Katherine M Pisters, MD ¶ †
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

Karen Reckamp, MD, MS †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Gregory J. Riely, MD, PhD †
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Eric Rohren, MD, PhD φ
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

George R. Simon, MD †
Fox Chase Cancer Center

Scott J. Swanson, MD ¶
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center

Douglas E. Wood, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research Center/Seattle Cancer Care Alliance

Stephen C. Yang, MD ¶
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

Continua

† Oncología Médica	‡ Hematología/
¶ Cirugía/Cirugía oncológica	Hematología oncológica
§ Radioterapia/ RT oncológica	φ Radiología
≠ Patología	* Diagnóstica/Intervencionista * Miembro del Comité Editor

1 [Accesos del Panel a las Guías del NCCN](#)



Tabla de Contenido

[Miembros del Panel del NCCN para Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas](#)

[Resumen de Actualizaciones de Guías](#)

[Prevención y Despistaje de Cáncer de Pulmón \(PREV-1\)](#)

[Evaluación Inicial y Estadios Clínicos \(NSCL-1\)](#)

Evaluación y Tratamiento:

- [Estadio 0 \(Tis\) y Oculto \(TX, N0, M0\) \(NSCL-16\)](#)
- [Estadio I \(T1-2, N0\) y Estadio II \(T1-2, N1\) \(NSCL-2\)](#)
- [Estadio IIB \(T3, N0\) y Estadio IIIA, IIIB \(T3-4, N1\) \(NSCL-4\)](#)
- [Estadio IIIA \(T1-3, N2\) y Ganglios Pulmonares Separados \(NSCL-6\)](#)
- [Estadio IIIB \(T1-3, N3\) \(NSCL-9\)](#)
- [Estadio IIIB \(T4 extensión, N2-3\) y Estadio IV \(efusión pleural y pericárdica\) \(NSCL-10\)](#)
- [Estadio IV \(M1b; sitio solitario y diseminado\) \(NSCL-11\)](#)

[Vigilancia \(NSCL-12\)](#)

[Segundo Tumor Primario de Pulmón \(NSCL-16\)](#)

[Terapia de Recurrencia y Metástasis \(NSCL-12\)](#)

- [Principios de Revisión Patológica \(NSCL-A\)](#)
- [Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\)](#)
- [Principios de Radioterapia \(NSCL-C\)](#)
- [Regímenes de Quimioterapia para Terapia Adyuvante \(NSCL-D\)](#)
- [Regímenes de Quimioterapia Usados con Radioterapia \(NSCL-E\)](#)
- [Terapia Sistémica para Enfermedad Avanzada o Metastásica \(NSCL-F\)](#)
- [Cuidado de Supervivencia del Cáncer \(NSCL-G\)](#)

[Índice de la Guía](#)

[Imprimir la Guía para Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas](#)

Estas Guías son una declaración de los niveles de evidencia y consensos de los autores respecto a sus puntos de vista y opiniones acerca de los estándares de tratamiento actualmente aceptados. Cualquier clínico que desee aplicar o consultar estas guías debe usar independientemente su juicio clínico en el contexto de cada circunstancia clínica en particular para determinar cualquier tratamiento en un paciente. El NCCN no representa, ni garantiza el uso o aplicación de su contenido y deslinda cualquier responsabilidad de su uso o aplicación en cualquier sentido. Estas guías están registradas bajo los derechos de autor del NCCN. Todos los derechos reservados. Esta prohibida la reproducción de estas guías y sus ilustraciones bajo cualquier forma, sin el consentimiento expreso por escrito del NCCN. © 2009.

[Para ayuda en el uso de estos documentos, por favor hacer click aquí](#)

[Estadificación](#)

[Discusión](#)

[Referencias](#)

Ensayos clínicos: El NCCN cree que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. Se incentiva de manera particular a la participación en los ensayos clínicos.

Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN: Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario. Vea [Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN](#).



Resumen de las actualizaciones de las Guías

La versión 2.2010 de las guías de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas presentan la adición de la sección de Discusión correspondiente a los cambios en el algoritmo.

Resumen de los cambios en la versión 1.2020 de las guías de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas de la versión 2.2009 incluye:

NSCL-1

•Nota a pie de página “b”- definición de periférico cambio de “mitad externa del pulmón” a “tercio externo del pulmón.”

•Estadaje clínico actualizado según estadaje actualizado de la IASLC.

NSCL-2

•Estadio IA (periférico T1ab, N0) - aclaración añadida que se prefiere una broncoscopia a una intraoperatoria.

•”Ecografía endobronquial (EBUS)” fue agregada como una opción en la evaluación del pre-tratamiento con designación categoría 2B.

•Los pacientes médicamente inoperables después de ganglios mediastinales con resultado negativo, las opciones de “RT Definitiva” o “Resección limitada” fueron añadidas.

NSCL-3:

•Nota a pie de página “h” modificada para definir a los pacientes de “alto riesgo” como “tumores pobremente diferenciados, invasión vascular, resección en cuña, márgenes mínimo, tumores > 4 cm, compromiso visceral pleural, Nx.”

•Estadio IA, márgenes negativos - quimioterapia retirada como opción de tratamiento.

•Estadio IA, márgenes positivos - re-resección en lista como “preferida”. La opción de terapia de consolidación después de la resección o después de la quimiorradiación fue retirada.

•Estadio IB, márgenes negativos - quimioterapia calificada a nivel de pacientes de “alto riesgo” con una nota a pie de página describiendo a los pacientes de alto riesgo.

•Estadio IIA, IIB, márgenes negativos, factores adversos – Recomendación de quimiorradiación cambiada de una designación 2B a una designación categoría 3.

•Estadio IIIA, márgenes negativos - “mediastínico” borrado antes de RT.

NSCL-5

•Rutas separadas creadas para tumores del surco pulmonar superior con invasión T3 ya que estos tumores son resecables.

•Tumores del surco pulmonar superior con invasión T4 tienen opciones de tratamiento en lista para enfermedad marginalmente resecable y no resecable.

•Pared torácica, vías respiratorias proximales, mediastino - RT retirada como opción de tratamiento inicial. Márgenes negativos - quimioterapia en tratamiento adyuvante aclarado como “si no es dado como tratamiento inicial.”

NSCL-6

•Estadio IIIB (T4, N0-1) previo cambiado a “Ganglios pulmonares y/o fusiones pleurales separadas (estadio IIB, IIIA, IV).”

NSCL-7

•T1-2, N0-1, resecable - “o muestreo de ganglio linfático” agregado después de “disección de ganglio linfático del mediastino.” Márgenes negativos - quimiorradiación + quimioterapia en tratamiento adyuvante retirado. “RT” agregado a quimioterapia como opción de terapia secuencial.

•T3, N2 ganglios positivos, negativos para enfermedad M1 - resección quirúrgica para respuesta excelente retirada como opción de tratamiento.

NSCL-8

•Ganglios pulmonares separados, mismo lóbulo o pulmón Ipsilateral – estado del margen agregado después de cirugía con recomendaciones de tratamiento.

•Ganglios pulmonares separados, pulmón contralateral - quimiorradiación “concurrente” cambiada a quimiorradiación de inducción. Márgenes negativos después de cirugía, “± RT (si no es dado)” agregado a quimioterapia adyuvante y “Observación” agregados como una opción.

•Nota a pie de página “s” agregada para definir “pacientes seleccionados”. “La administración de quimioterapia en el tratamiento adyuvante depende del tipo de terapia neoadyuvante y de la tolerancia del paciente.”

•Estadio IIIA (T4, N0-1) no resecable (sin efusión) - Quimioterapia de consolidación cambiada de una categoría 2B a una designación categoría 3.

NSCL-11

•Lugar de metástasis en el cerebro, “radiocirugía estereotáctica (SRS) (categoría 2B)” agregada como una opción además de la resección + WBRT.

•Lugar metastásico de glándula adrenal, resección cambiada a “terapia local”.



Resumen de las actualizaciones de las Guías

Resumen de los cambios en la versión 1.2020 de las guías de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas de la versión 2.2009 incluye:

[NSCL-12](#)

- “PET o RMN cerebral no está indicada para seguimiento de rutina” agregado a recomendaciones de Vigilancia.

[NSCL-13](#)

- Cetuximab, vinorelbina, cisplatino fue cambiado de una categoría 2A a una designación categoría 2B.
- “Erlotinib” fue agregado como opción de tratamiento para pacientes que positivos para mutación de EGFR. Notas a pie de página “ee” y “gg” fueron agregadas para incluir las referencias de apoyo.
- Nota a pie de página “z” fue agregada para observar que Bevacizumb debería ser dado hasta la progresión.
- Nota a pie de página “aa” fue modificado para retirar el criterio de “ninguna metástasis del SNC no tratada”.
- Nota a pie de página “bb” fue agregada para aclarar que Pemetrexed no está recomendando para histología escamosa.
- Nota a pie de página “dd” fue modificada para retirar el criterio.
- Nota a pie de página “ff” fue agregada para enfatizar que el cisplatino de dosis completa debería ser dado selectivamente a pacientes PS 2.

[NSCL-14](#)

- Evaluación de respuesta del tumor después del ciclo 1 fue aclarado agregando “según indicación clínica.” La designación categoría 3 fue retirada.
- Evaluación de respuesta del tumor fue agregada después del ciclo 2.
- La designación categoría 2B fue retirada de la continuación de la terapia hasta la progresión.
- Continuación del mantenimiento fue agregado con las opciones de Bevacizumab y Cetuximab como designaciones categoría 1. Pemetrexed permanece una opción con designación categoría 2B.
- El cambio del mantenimiento fue agregado con las opciones de Erlotinib con designación categoría 2B o Docetaxel con designación categoría 3. Pemetrexed permanece una opción con designación categoría 2B.
- Observación con seguimiento cercano también fue agregada como opción para pacientes con enfermedad responsiva o estable.

[NSCL-15](#)

- “Doblete de terapia basado en platino” fue agregado como opción para la segunda línea de terapia con designación de categoría 2B si el paciente ha recibido Erlotinib como terapia de primera línea.
- Nota a pie de página “jj” fue aclarado para pacientes “con mutación de EGFR.”

[NSCL-A 1 de 2](#)

- La primera viñeta bajo CBA fue retirada con la observación que hay cada vez más atención hacia CBA debido a la asociación con la mutación de EGFR.

[NSCL-A 2 de 2](#)

- Las tercera y cuarta viñetas relacionadas con k-ras fueron retiradas de diagnóstico molecular.

[NSCL-B](#)

- Página de Principios de Terapia Quirúrgica actualizada.

[NSCL-C](#)

- Páginas de Principios de Radioterapia actualizadas.

[NSCL-D](#)

- Regímenes de Pemetrexed y Cisplatino agregados a “Otros regímenes en base a Cisplatino aceptables” para adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y NSCLC NOS (sin subtipo histológico).

[NSCL-F 1 de 3](#)

Enfermedad Avanzada

- Tercera viñeta agregada enfatizando la importancia de la histología.

Terapia de primera línea

- “Bevacizumab deberá ser dado hasta progresión de la enfermedad” agregado a la primera viñeta-
- Existe una nueva tercera viñeta, “Erlotinib está indicado para pacientes con una mutación EGFR positiva.”
- Última viñeta - la recomendación de quimioterapia en combinación con Erlotinib fue cambiada de una designación de categoría 2B a una designación de categoría 3.

[NSCL-F 2 de 3](#)

Sección de terapia de mantenimiento agregada.

Terapia de segunda línea

- Viñeta de Pemetrexed modificada, haciendo observación que fue “superior” a Docetaxel con menos toxicidad “en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.”

[ST-1](#) y [ST-2](#)

- Estadaje actualizado según las recomendaciones de la IASLC.



PREVENCIÓN Y DESPISTAJE DE CÁNCER DE PULMÓN

- El cáncer de pulmón es una enfermedad única en la que el agente etiológico es una industria. Más del 90% de casos son causados por fumar cigarrillos voluntaria o involuntariamente (fumadores pasivos). La reducción de la mortalidad del cáncer de pulmón requerirá políticas sanitarias públicas efectivas para prevenir la iniciación del tabaquismo, la supervisión de la Administración de Drogas y Alimentos de EE UU (FDA) a productos de tabaco y otras medidas de control del tabaco.
- Reportes de Cirujano General tanto del fumador activo (http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executivesummary.pdf) como del fumador pasivo muestran que ambos causan cáncer de pulmón. La evidencia muestra un aumento del 20% al 30% en el riesgo de cáncer de pulmón por la exposición pasiva al tabaco asociada a la convivencia con un fumador (www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf). Cada persona debería ser informada de las consecuencias a la salud, naturaleza adictiva y amenaza de muerte puesta por el consumo de tabaco y exposición al humo del tabaco y medidas legislativas, ejecutivas y administrativas efectivas y otras deberían ser contempladas al nivel gubernamental adecuado para proteger a todas las personas de la exposición del humo del tabaco. www.who.int/tobacco/framework/final_text/en/.
- Para complicar más el problema, el sistema de entrega de los carcinógenos del pulmón también contienen la sustancia altamente adictiva, nicotina. La reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón requerirá implementación generalizada de las Guías de la Agencia para la Investigación y la Calidad del Cuidado de la Salud (AHRQ) (www.ahrq.gov/clinic/cpgsix.htm) para identificar, aconsejar y tratar pacientes habituados a la nicotina.
- Los pacientes que son fumadores o ex-fumadores tienen aumentado el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón; los agentes de quimioprevención no han sido establecidos aún para estos pacientes. Cuando sea posible se debería alentar a estos pacientes a enlistarse en ensayos de quimioprevención.
- Por el momento, el panel de la NCCN no recomienda el uso rutinario de detección por TAC como práctica clínica estándar (categoría 3). La información disponible¹⁻⁵ es conflictiva y, por tanto, datos concluyentes de ensayos nacionales en curso son necesarios para definir los beneficios y riesgos asociados con la detección de cáncer de pulmón con TAC a dosis baja. El panel recomienda que los individuos de alto riesgo participen en un ensayo clínico que evalúe la detección por TAC. Si un ensayo no está disponible o el individuo de alto riesgo no es elegible a participar en un ensayo, entonces éste debería ir a un centro de excelente experiencia (en radiología, patología, citología, cirugía torácica y experiencia general en el tratamiento del cáncer de pulmón) para discutir los riesgos y beneficios potenciales antes de hacerse una detección por TAC.² Si se usa una estrategia de detección, entonces deberá seguirse el protocolo de detección I-ELCAP. <http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>

- 1.Henschke CI, Yakelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006;355:1763-71.
- 2.Bach PB, Jett JR, Pastorino U, et al. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. JAMA 2007;297:953-961.
- 3.McMahon PM, Kong CY, Johnson BF, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT Screening Study. Radiology 2008;248:278-287.
- 4.Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. Oncologist 2008;13(4):439-444.
- 5.Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. Oncologist 2008;13(4):435-438.

16

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

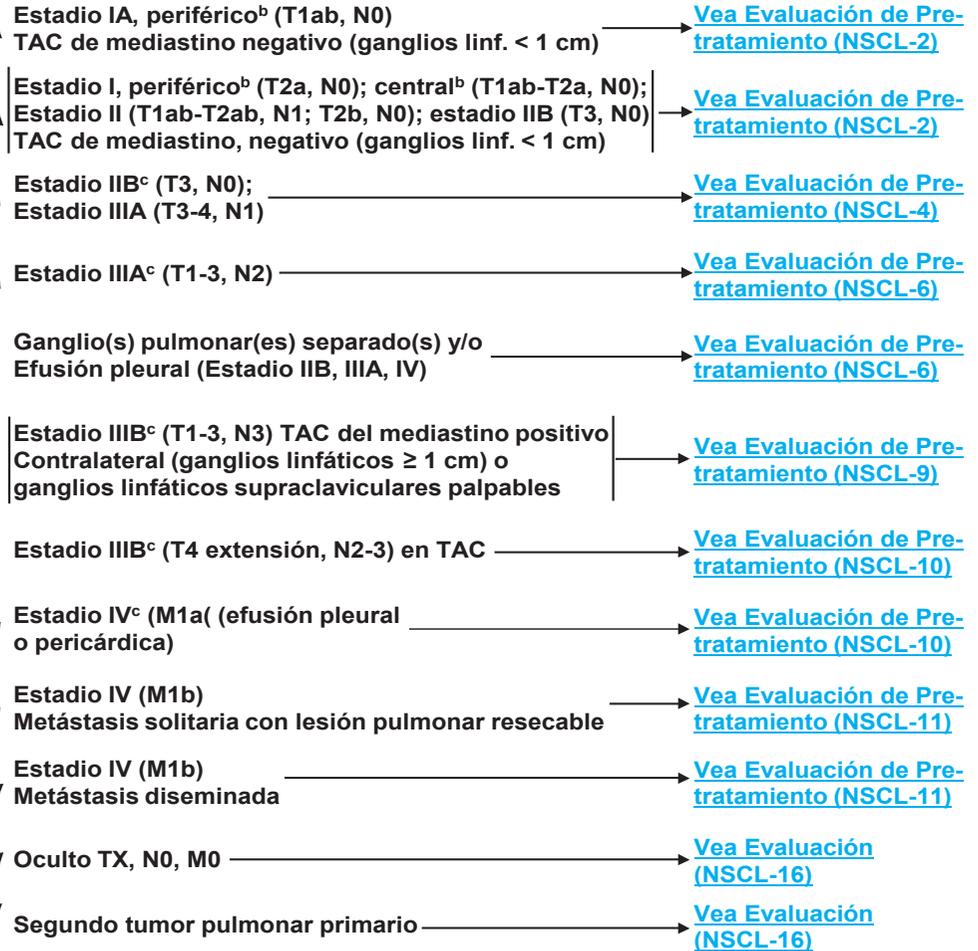
DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO DE NSCLC

EVALUACIÓN INICIAL

ESTADIO CLÍNICO

Cáncer de Células No Pequeñas (NSCLC)

- Revisión de patología^a
- Historia clínica y examen físico (incluye performance status + pérdida de peso)
- TAC de tórax y abdomen superior, incluyendo glándulas adrenales
- Hemograma completo, plaquetas
- Perfil químico
- Asesoramiento para dejar de fumar



^a [Vea Principios de Revisión Patológica \(NSCL-A\).](#)

^b En base a una TAC de tórax:

Periférico = tercio externo del pulmón.

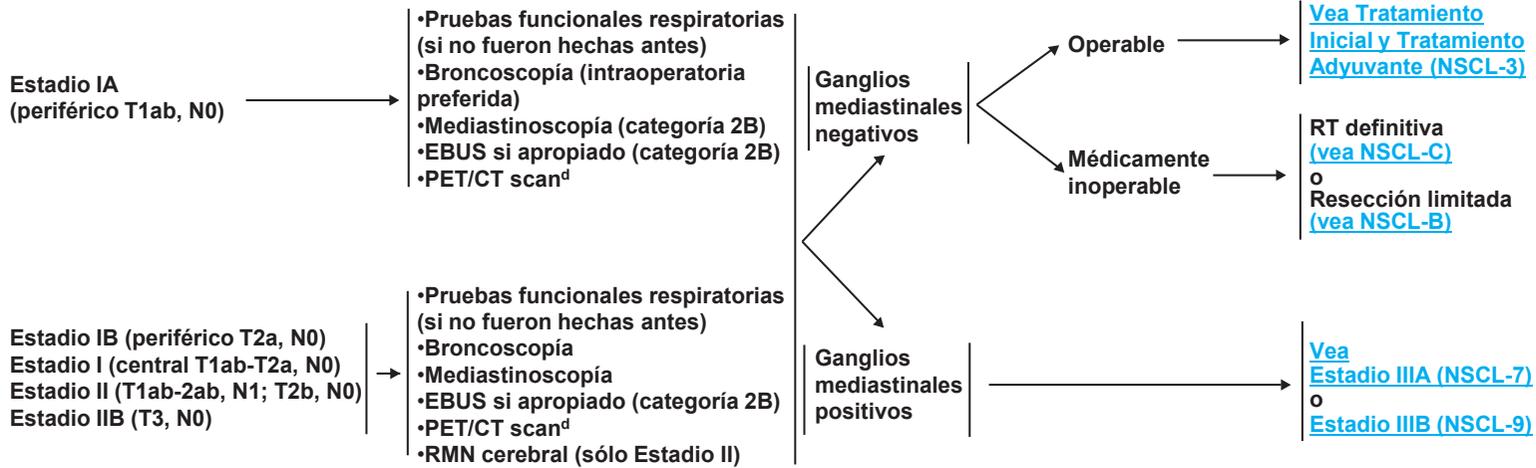
Central = dos tercios internos del pulmón.

^c Para pacientes considerados de tener tumores estadio IIB y estadio III, donde más de una modalidad de tratamiento (cirugía, radioterapia o quimioterapia) es a menudo considerada, una evaluación multidisciplinaria debería realizarse.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

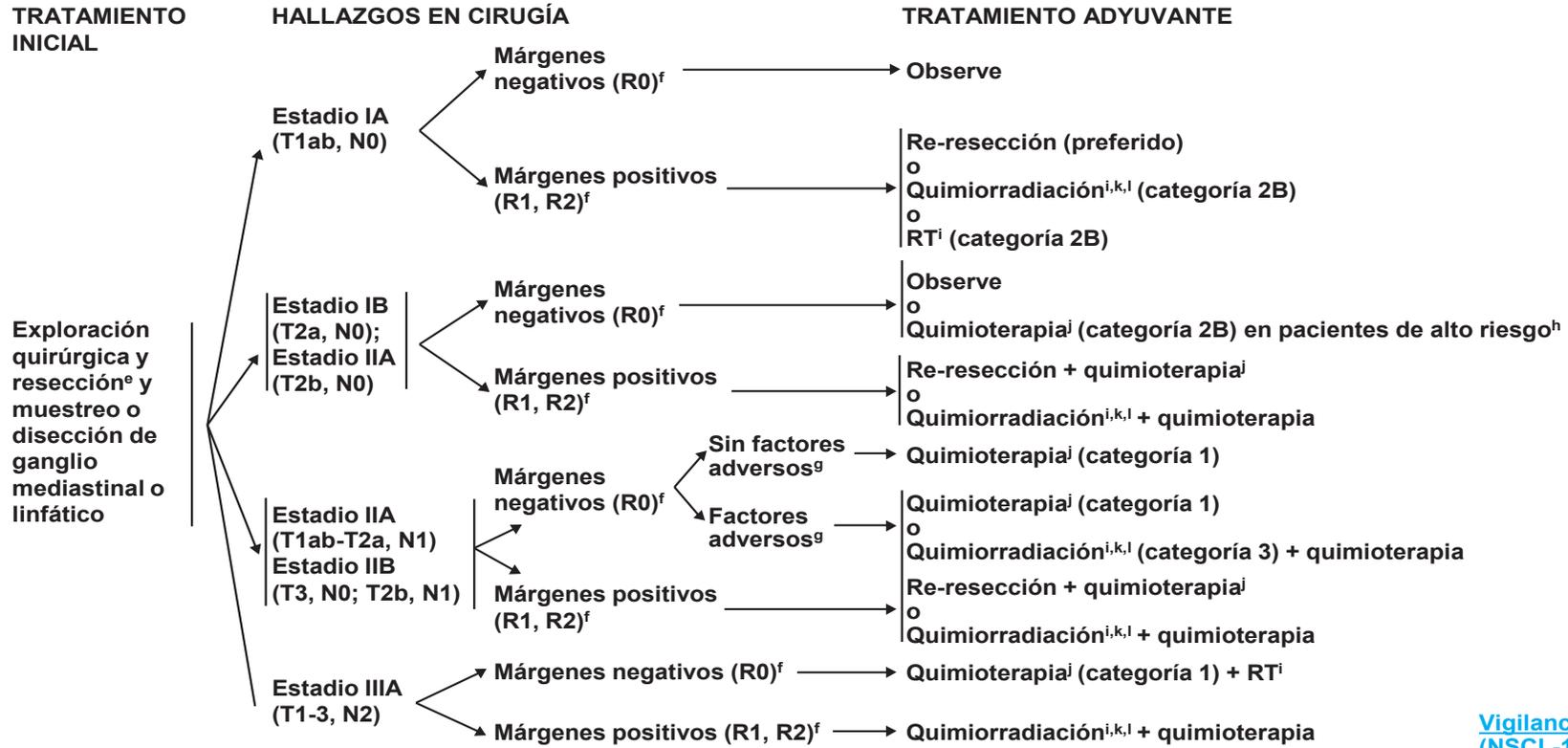
EVALUACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO^e



^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

^e [Vea Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\)](#).



[Vigilancia \(NSCL-12\)](#)

^e [Vea Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\)](#).

^f R0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico

^g Factores adversos incluyen: disección inadecuada de ganglio linfático mediastinal, diseminación extracapsular, ganglios hiliares positivos múltiples, márgenes cerrados.

^h Los pacientes de alto riesgo son definidos por tumores pobremente diferenciados, invasión vascular, resección en cuña, márgenes mínimos, tumores > 4 cm, compromiso visceral pleural, Nx.

ⁱ [Vea Principios de Radioterapia \(NSCL-C\)](#).

^j [Vea Regímenes de Quimioterapia para Terapia Adyuvante \(NSCL-D\)](#).

^k [Vea Regímenes de Quimioterapia usados con Radioterapia \(NSCL-E\)](#).

^l Pacientes con márgenes negativos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimioterapia/RT secuencial; para pacientes con márgenes positivos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimio/RT concurrente ± quimioterapia.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



Guías de Práctica Clínica:

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Índice de Recomendaciones
Tabla de Contenidos de CPCNP
Estadaje, Discusión, Referencias

EVALUACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO

ANÁLISIS CLÍNICO

Estadio IIB (T3, N0)
Estadio IIIA (T3-4, N1)

- Pruebas funcionales respiratorias (si no fueron hechas antes)
- Broncoscopia
- Mediastinoscopia
- RMN cerebral
- RMN de columna vertebral + entrada torácica para lesiones del surco pulmonar superior contigua a la columna vertebral o vaso subclavia
- PET/CT scan^d

Tumor de surco pulmonar superior

[Vea Tratamiento \(NSCL-5\)](#)

Pared torácica

[Vea Tratamiento \(NSCL-5\)](#)

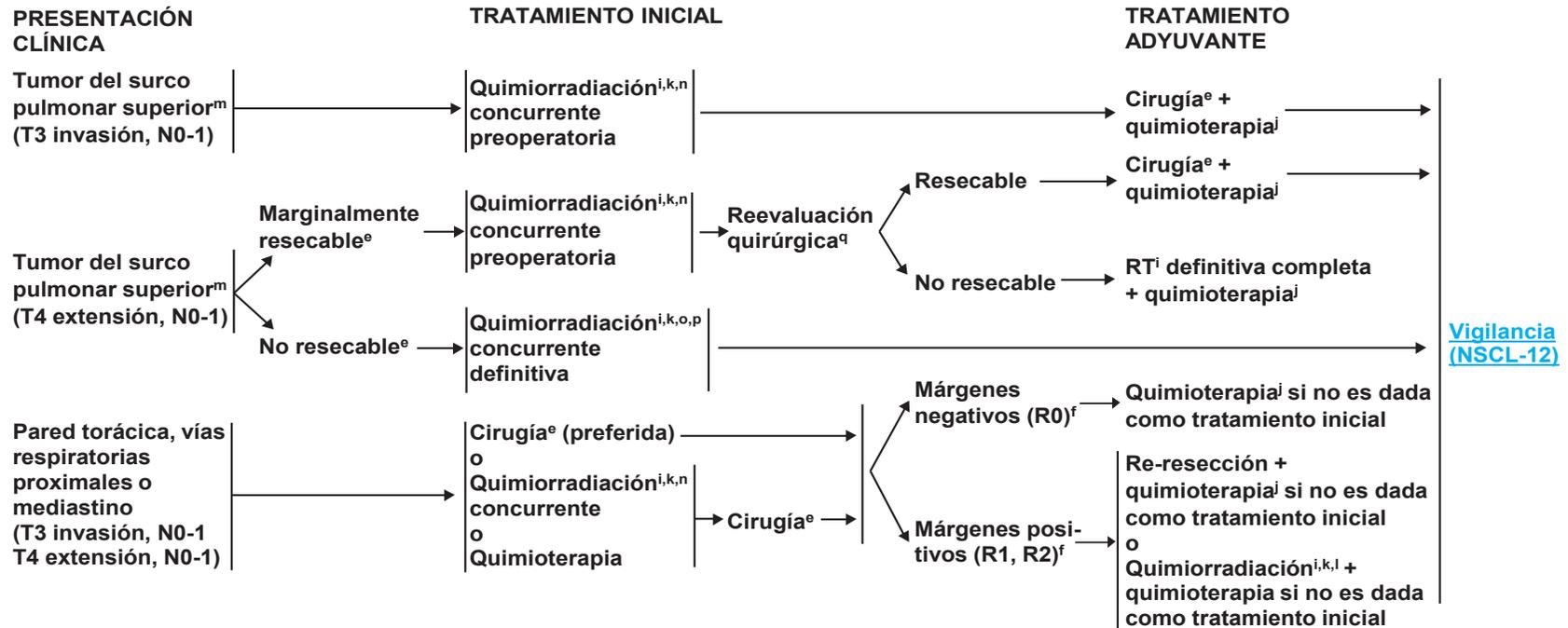
Vía respiratoria proximal o mediastino

[Vea Tratamiento \(NSCL-5\)](#)

Enfermedad metastásica

[Vea Tratamiento para Metástasis \(NSCL-11\)](#)

^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.



^e [Vea Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\).](#)

^f R0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.

ⁱ [Vea Principios de Radioterapia \(NSCL-C\).](#)

^j [Vea Regímenes de Quimioterapia para Terapia Adyuvante \(NSCL-D\).](#)

^k [Vea Regímenes de Quimioterapia usados con Radioterapia \(NSCL-E\).](#)

^l Para pacientes con márgenes negativos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimioterapia/RT secuencial; para pacientes con márgenes positivos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimio/RT concurrente ± quimioterapia.

^m A veces es difícil distinguir entre tumores de surco pulmonar superior T3 y T4.

ⁿ En el tratamiento de quimiorradiación preoperatoria, una dosis total de 45-50 Gy en fracciones de 1.8 a 2 Gy deberían ser usadas para tratar todos los volúmenes de enfermedad macroscópica, aunque la quimiorradioterapia preoperatoria debería ser evitada si se requiere una neumonectomía para evitar toxicidad pulmonar post-operatoria.

^o RT deberá ser continuada a la dosis definitiva sin interrupciones si el paciente no es candidato quirúrgico.

^p En el tratamiento de quimiorradiación definitiva, una dosis total de 60-70 Gy en fracciones de 1-8 y 2 Gy deberá ser usado para tratar todos los volúmenes de enfermedad macroscópica.

^q Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of the Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(3):472-483.

ÉVALUACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO

HALLAZGOS DE BIOPSIA DEL MEDIASTINO Y RESECABILIDAD

Estadio IIIA (T1-3, N2)

- Pruebas funcionales respiratorias (si no fueron hechas antes)
- Broncoscopía
- Evaluación patológica de ganglio linfático mediastinal^f
- PET/CT scan^d
- RMN cerebral

- Ganglios negativos N2, N3 → [Vea Tratamiento T1-3, N0-1 \(NSCL-7\)](#)
- Ganglios positivos N2 → [Vea Tratamiento \(NSCL-7\)](#)
- Ganglios positivos N3 → [Vea Estadio IIIB \(NSCL-9\)](#)
- Enfermedad metastásica → [Vea Tratamiento para Metástasis \(NSCL-11\)](#)

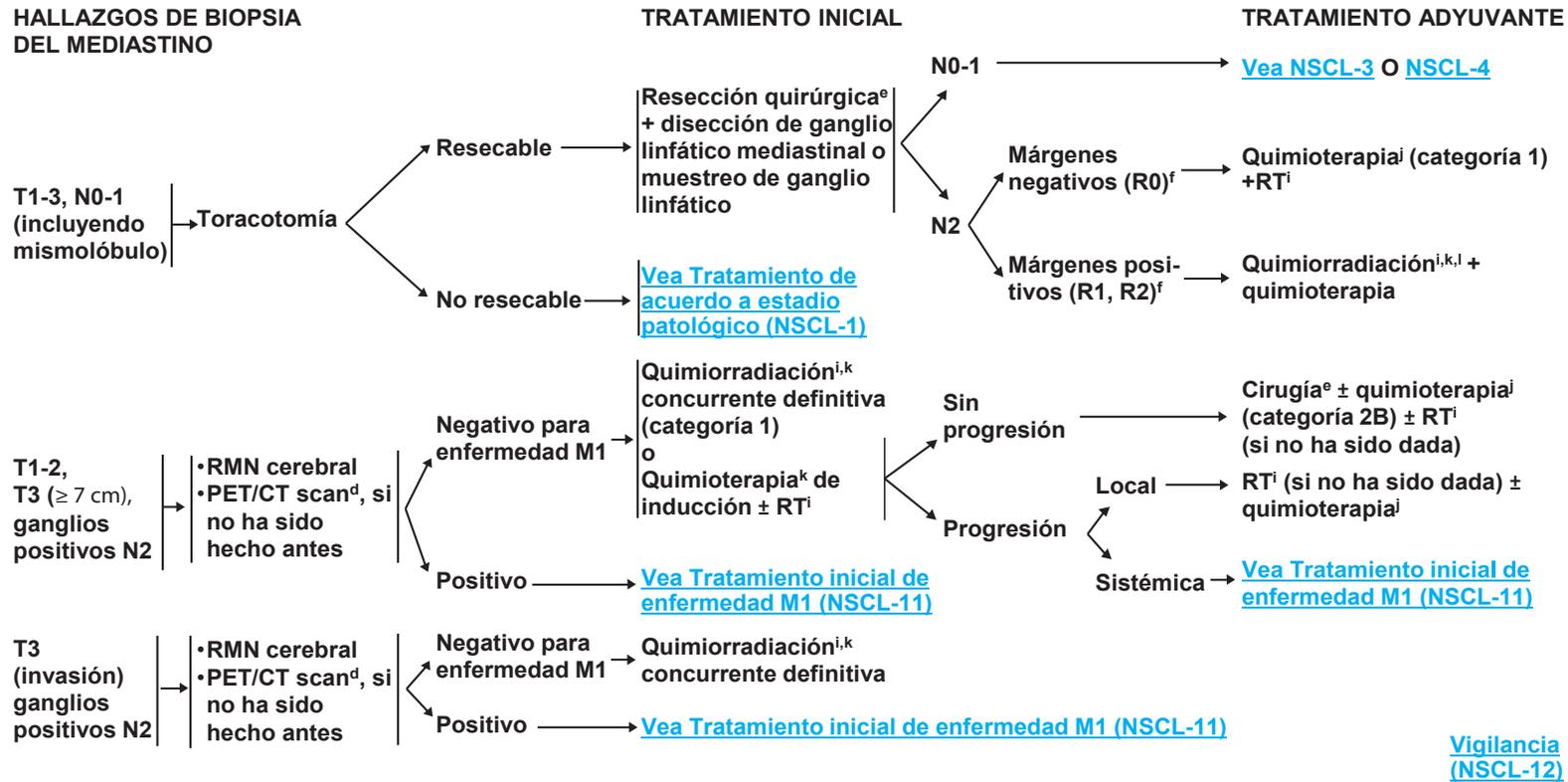
Ganglio(s) pulmonar(es) separado(s) y/o efusiones pleurales (Estadio IIB, IIIA, IV)

- Pruebas funcionales respiratorias (si no fueron hechas antes)
- Broncoscopía
- Mediastinoscopia
- RMN cerebral
- RMN de columna vertebral, según indicación clínica
- PET/CT scan^d

- Ganglio(s) pulmonar(es) separado(s), mismo lóbulo o pulmón ipsilateral → [Vea Tratamiento \(NSCL-8\)](#)
- Ganglio(s) pulmonar(es) separado(s), pulmón contralateral → [Vea Tratamiento \(NSCL-8\)](#)
- No resecable (efusión pleural) → [Vea Tratamiento \(NSCL-8\)](#)
- No resecable (efusión pleural) → [Vea Tratamiento \(NSCL-10\)](#)
- Enfermedad metastásica → [Vea Tratamiento para Metástasis \(NSCL-11\)](#)

^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

^f Métodos para evaluación incluyen mediastinoscopia, mediastinotomía, EBUS-BAAF, EUS-BAAF y biopsia BAAF guiada por TAC.



^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

^e [Vea Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\)](#).

^f R0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.

ⁱ [Vea Principios de Radioterapia \(NSCL-C\)](#).

^j [Vea Regímenes de Quimioterapia para Terapia Adyuvante \(NSCL-D\)](#).

^k [Vea Regímenes de Quimioterapia usados con Radioterapia \(NSCL-E\)](#).

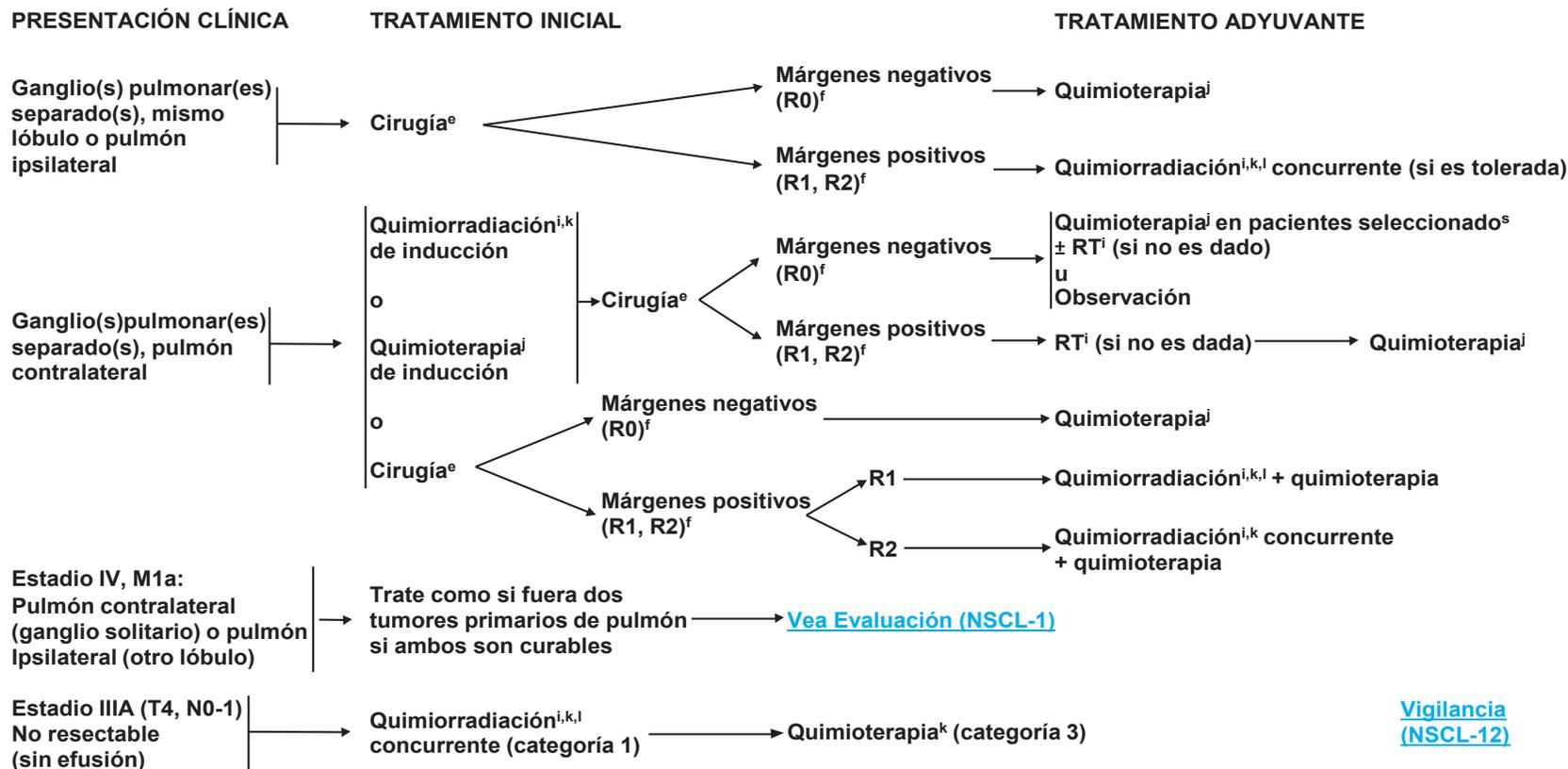
^l Pacientes con márgenes negativos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimioterapia/RT secuencial; para pacientes con márgenes positivos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimio/RT concurrente ± quimioterapia.



Guías de Práctica Clínica:

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Índice de Recomendaciones
Tabla de Contenidos de CPCNP
Estadaje, Discusión, Referencias



^e [Vea Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\).](#)

^f R0 = sin tumor residual, R1 = tumor residual microscópico, R2 = tumor residual macroscópico.

ⁱ [Vea Principios de Radioterapia \(NSCL-C\).](#)

^j [Vea Regímenes de Quimioterapia para Terapia Adyuvante \(NSCL-D\).](#)

^k [Vea Regímenes de Quimioterapia usados con Radioterapia \(NSCL-E\).](#)

^l Pacientes con márgenes negativos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimioterapia/RT secuencial; para pacientes con márgenes positivos, la mayoría de instituciones de la NCCN dan quimio/RT concurrente ± quimioterapia.

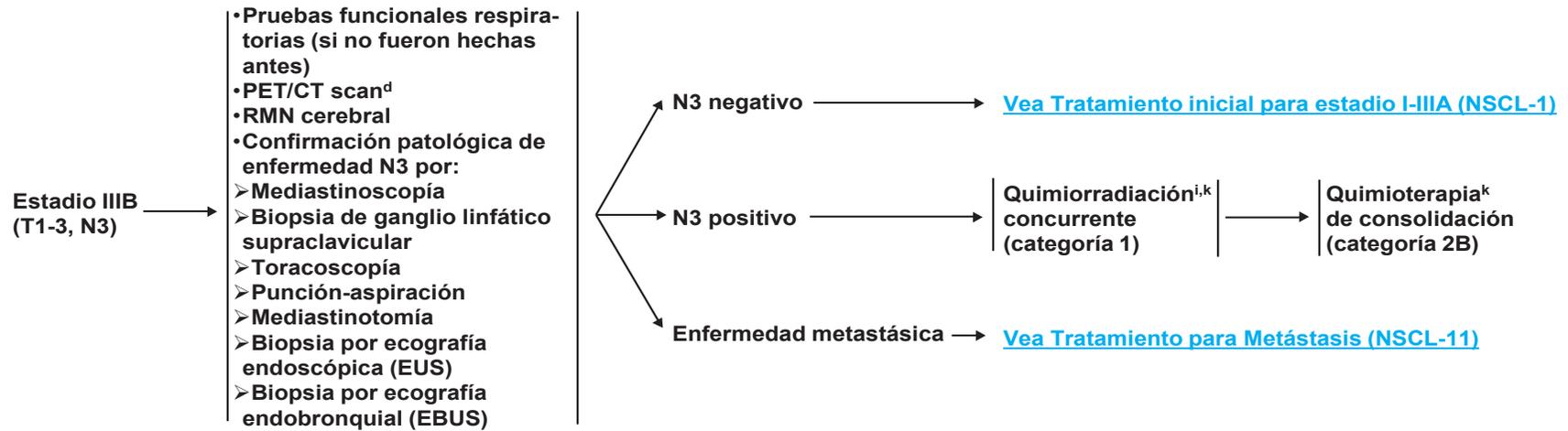
^s La administración de quimioterapia en el tratamiento adyuvante depende del tipo de terapia neoadyuvante y la tolerancia del paciente.



EVALUACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL



^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

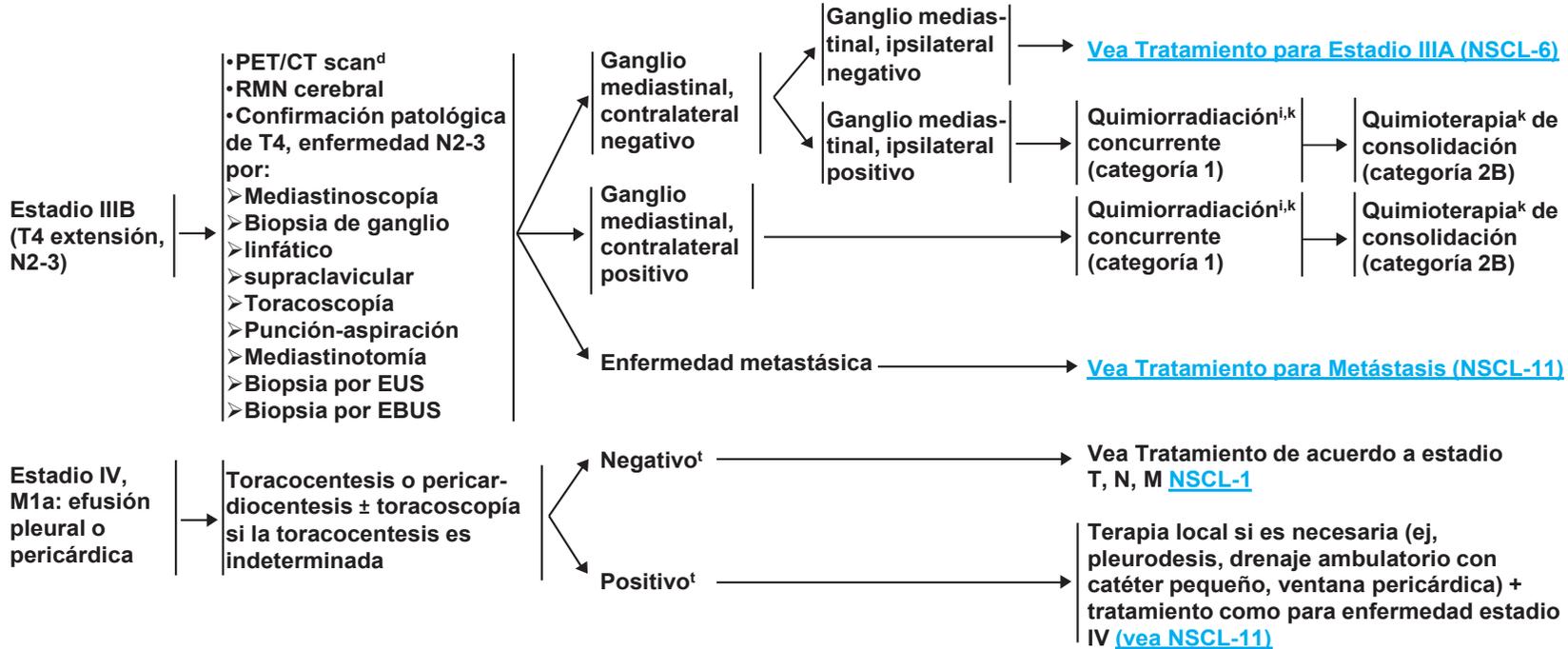
ⁱ [Vea Principios de Radioterapia \(NSCL-C\).](#)

^k [Vea Regímenes de Quimioterapia usados con Radioterapia \(NSCL-E\).](#)

ÉVALUACIÓN CLÍNICA

EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO

TRATAMIENTO INICIAL

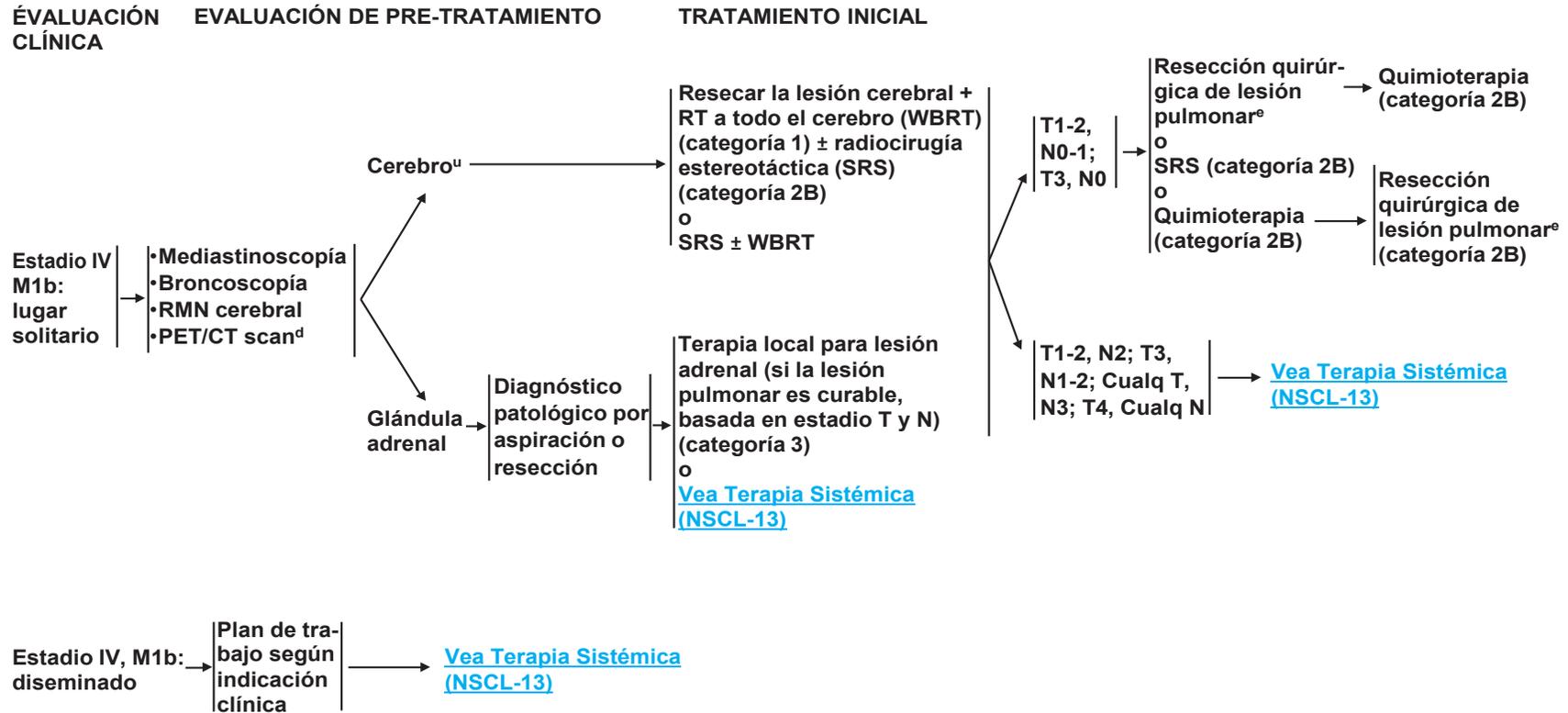


^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

ⁱ [Vea Principios de Radioterapia \(NSCL-C\).](#)

^k [Vea Regímenes de Quimioterapia usados con Radioterapia \(NSCL-E\).](#)

^t La mayoría de efusiones pleurales asociadas con cáncer se pulmón se deben a un tumor. Existen pocos pacientes en quienes exámenes citopatológicos múltiples de fluido pleural son negativos para tumor y el fluido no tiene sangre y no es un exudado. Cuando estos elementos y juicio clínico dictan que la efusión no está relacionada al tumor, la efusión debería ser excluida como un elemento del estadaje. La efusión pericárdica está clasificada usando el mismo criterio.



^d Hallazgos por PET/CT scan positivos necesitan confirmación patológica o alguna radiológica. Si PET/CT scan positivo es el mediastino, el status de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

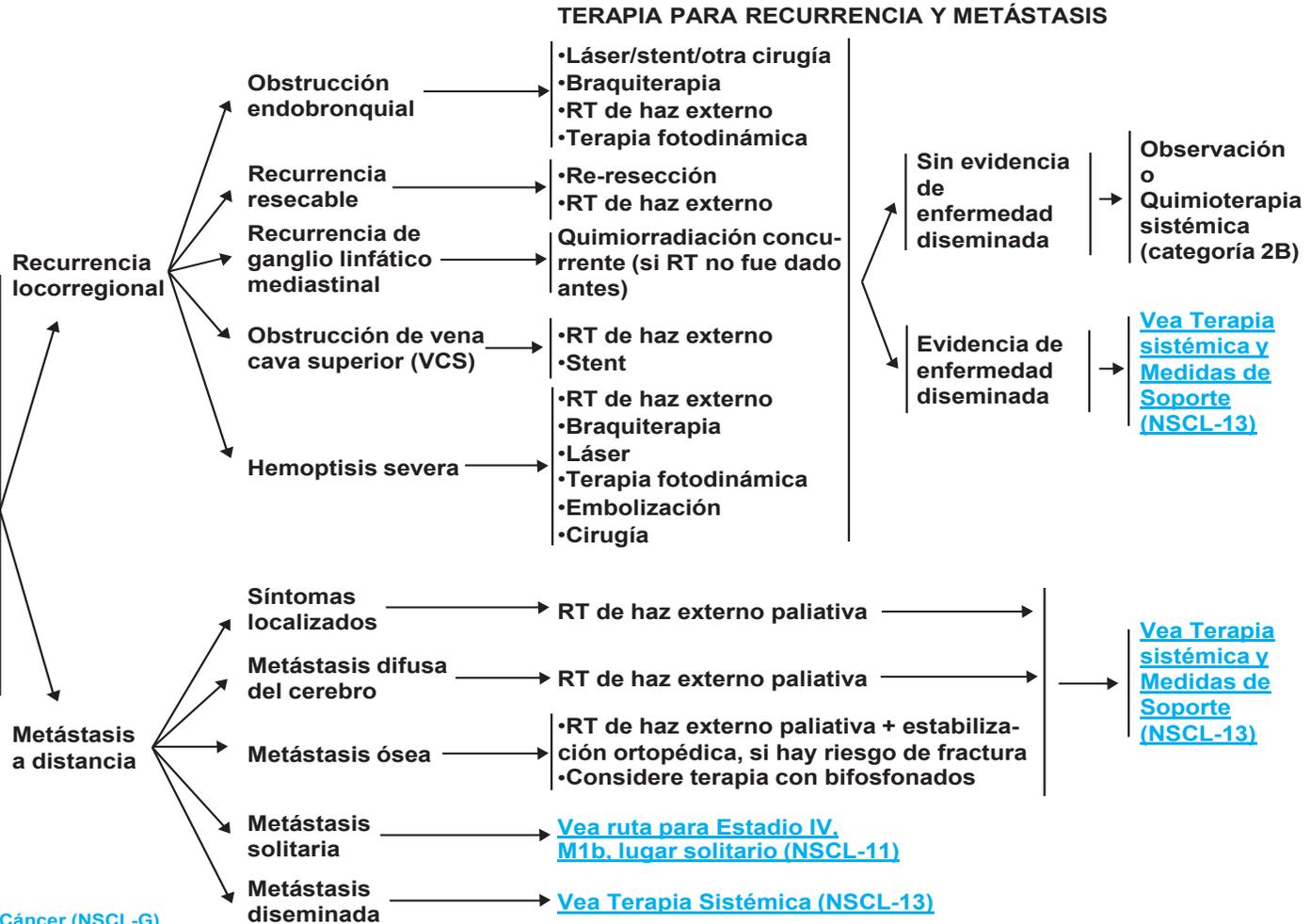
^e [Vea Principios de Terapia Quirúrgica \(NSCL-B\)](#).

^u [Vea Guías del SNC de la NCCN](#).

[Vigilancia \(NSCL-12\)](#)

VIGILANCIA

Sin evidencia de enfermedad, estadios I-IV:^v
 •Historia clínica & examen físico y TAC torácico de contraste mejorado cada 4-6 meses por 2 años (categoría 2B), luego historia clínica & examen físico y TAC torácico sin contraste mejorado cada año (categoría 2B)
 •Asesoramiento para dejar de fumar
 •PET o RMN cerebral no indicada como seguimiento de rutina



^v [Cuidado de Supervivencia del Cáncer \(NSCL-G\)](#)



TERAPIA PARA RECURRENCIA Y METÁSTASIS

TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

Terapia sistémica y medidas de soporte

Performance status 0-1^x

Performance status 2

Performance status 3-

Quimioterapia^w (categoría 1)

o Bevacizumab + quimioterapia^{w,y,z} (si cumple el criterio)^{aa}

o Cisplatino/Pemetrexed^{bb} (categoría 1) (si cumple el criterio)^{cc}

o Cetuximab/Vinorelbina/Cisplatino^{dd} (categoría 2B)

o Erlotinib para pacientes con mutación a EGFR positiva^{ee}

o Cetuximab/Vinorelbina/Cisplatino^{dd,ff} (categoría 2B)

o Quimioterapia^w

o Erlotinib para pacientes con mutación a EGFR positiva^{ee}

o Erlotinib para pacientes con mutación a EGFR positiva^{gg}

o Sólo medidas de soporte ([Vea Guías de Cuidado Paliativo de la NCCN](#))

[Vea NSCL-14](#)

^w [Vea Terapia Sistémica para Enfermedad Avanzada o Metastásica \(NSCL-F\)](#).

^x Los pacientes con performance status (PS) 2 tienen mayor toxicidad y potencial para menor beneficio que los pacientes PS 0-1.

^y Cualquier régimen con un riesgo alto de trombocitopenia y el riesgo potencial de sangrado debería ser usado con precaución en combinación con Bevacizumab.

^z Bevacizumab debería ser dado hasta la progresión.

^{aa} El criterio para el tratamiento con Bevacizumab + quimioterapia: NSCL no escamosa y sin historia de hemoptisis. Bevacizumab no debería ser dada como agente único, a menos que sea como mantenimiento si se usa inicialmente con quimioterapia.

^{bb} Pemetrexed no es recomendado para histología escamosa.

^{cc} Existe evidencia de eficacia superior y toxicidad reducida para Cisplatino/Pemetrexed en pacientes que no tienen histología escamosa, en comparación a Cisplatino/Gemcitabina. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. J Clin Oncol 2008;26:3543-3551.

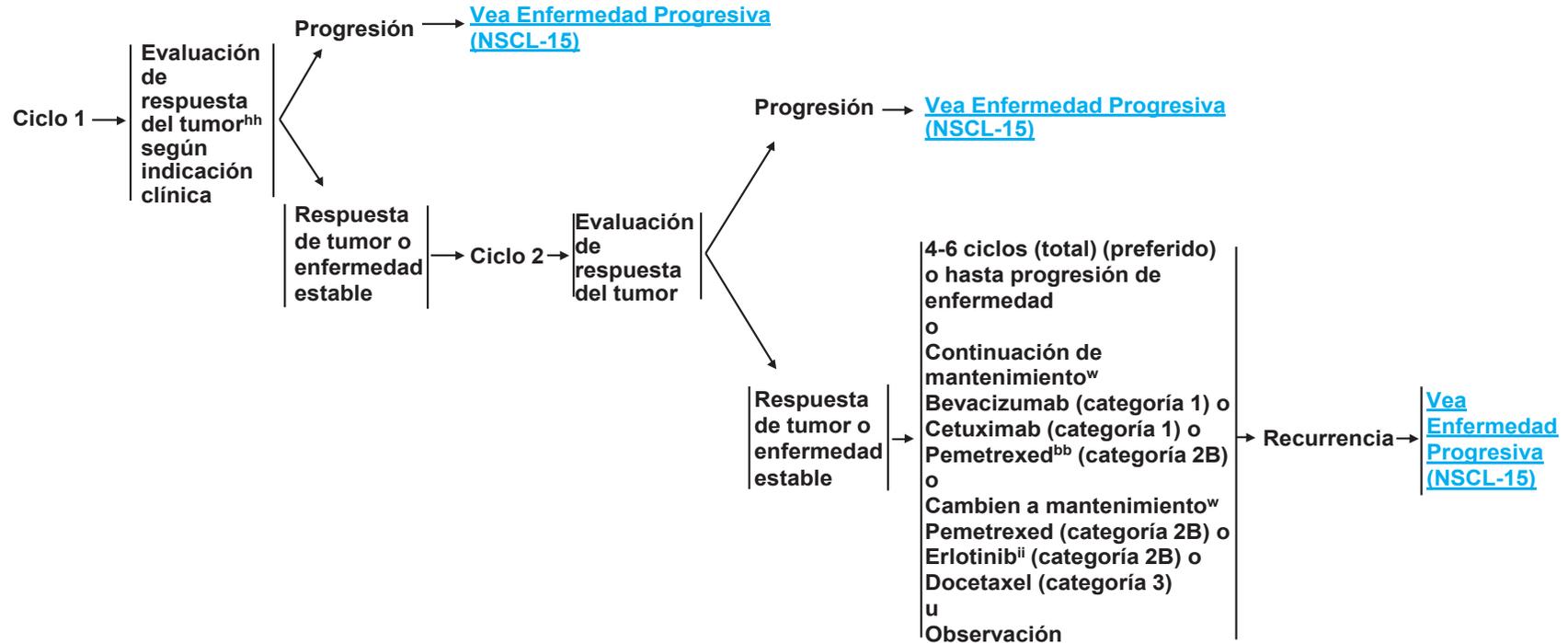
^{dd} Pirker R, Periera JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open label randomised phase III trial. Lancet 2009;373:1525-1531.

^{ee} Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:947-57.

^{ff} Dosis completa de cisplatino para pacientes PS 2 debería ser dado selectivamente.

^{gg} Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:1394-1400.

TERAPIA PARA RECURRENCIA Y METÁSTASIS



^w [Vea Terapia Sistémica para Enfermedad Avanzada o Metastásica \(NSCL-F\).](#)

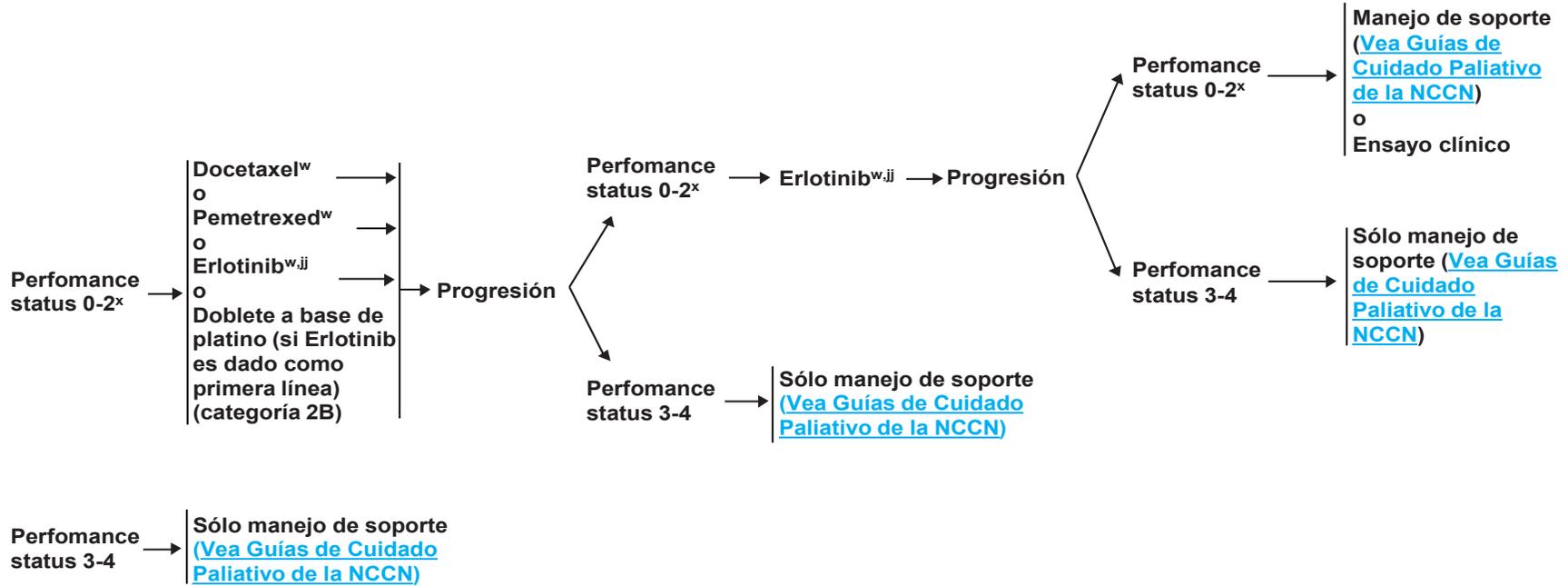
^{bb} Pemetrexed no es recomendado para histología escamosa.

^{hh} Algunas instituciones defienden los estudios de proyección de imagen (TAC) para evaluar la progresión del tumor después del primer curso.

ⁱⁱ Cappuzzo F, et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN Study. 13th World Conference on Lung Cancer 2009;Abstract A2.1

ENFERMEDAD PROGRESIVA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

TERAPIA DE TERCERA LÍNEA



^w [Vea Terapia Sistémica para Enfermedad Avanzada o Metastásica \(NSCL-F\)](#).

^x Los pacientes con performance status (PS) 2 tienen mayor toxicidad y potencial para menor beneficio que los pacientes PS 0-1.

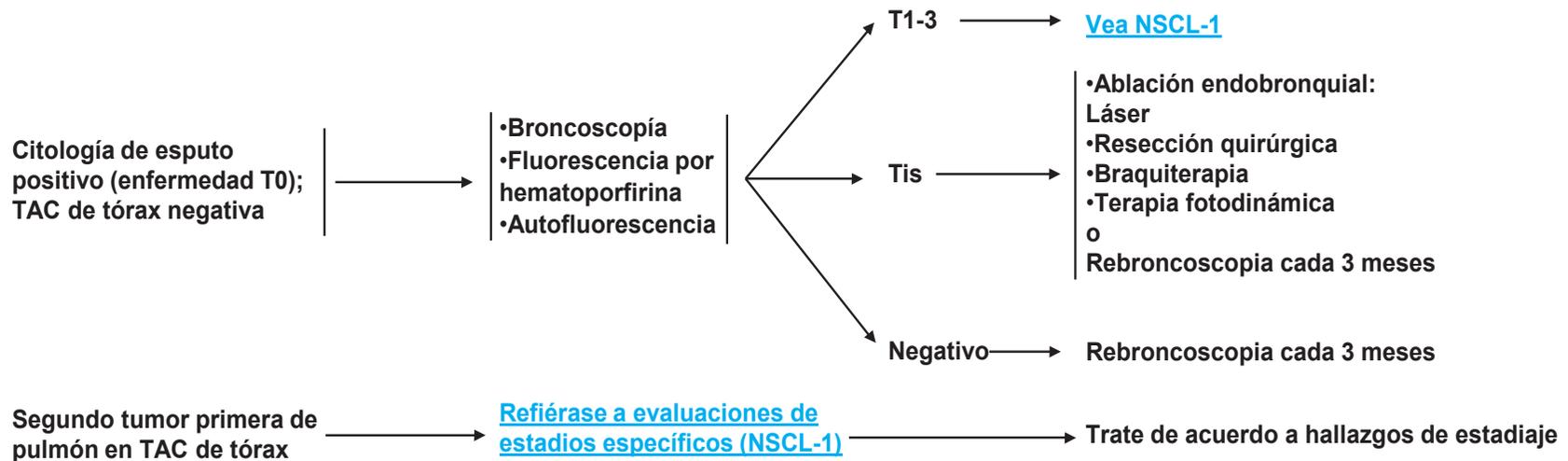
ⁱⁱ Cappuzzo F, et al. Efficacy and safety of erlotinib as first-line maintenance in NSCLC following non-progression with chemotherapy: results from the phase III SATURN Study. 13th World Conference on Lung Cancer 2009;Abstract A2.1



HALLAZGOS DE VIGILANCIA

EVALUACIÓN DE DIAGNÓSTICO

TERAPIA





PRINCIPIOS DE REVISIÓN PATOLÓGICA (1 de 2)

Evaluación Patológica

- El propósito de la evaluación patológica es clasificar el cáncer de pulmón, determinar la extensión de invasión, establecer el estado de compromiso del cáncer a los márgenes quirúrgicos¹ y determinar las anomalías moleculares del cáncer de pulmón que puedan predecir la sensibilidad y resistencia de los inhibidores del receptor de tirosin quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI).^{2,3}
- El sistema de clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) proporciona el fundamento para el diagnóstico de tumores, terapia del paciente y estudios epidemiológicos y clínicos.⁴
- El reporte patológico quirúrgico debería incluir la clasificación histológica publicada por la OMS para carcinomas de pulmón.⁵

Carcinoma Bronquioloalveolar (BAC)

- BAC incluye tumores donde las células neoplásicas se expanden en las estructuras alveolares pre-existentes (diseminación lepidica).⁵
- BAC puro requiere de la invasión estromal, pleural o de espacios linfáticos.⁴
- BAC se divide en tres sub-tipos: mucinoso, no mucinoso o una forma mucinosa mixta y no mucinoso o indeterminada. BAC no mucinoso expresa el factor-1 de transcripción tiroidea (TTF-1), CK7 y carece de CK20. BAC mucinoso puede tener un inmunofenotipo aberrante, expresando CK20 y CK7, pero careciendo en reporte de la expresión de TTF-1.⁶

Tinción inmunohistoquímica

- Las inmunotinciones se usan para diferenciar el adenocarcinoma pulmonar primario del adenocarcinoma metastásico al pulmón, para distinguir adenocarcinoma del mesotelioma maligno y determinar el estado neuroendocrino de tumores.
- Diferenciación entre el adenocarcinoma pulmonar primario y adenocarcinoma metastásico
 - TTF-1 es una proteína de transcripción que contiene el homeodominio de la familia de gen Nkx2 que se expresa en células epiteliales de pulmón y tiroides embrionales y maduras.
 - TTF-1 es importante en la distinción entre el adenocarcinoma primario y el metastásico: la mayoría de carcinomas de pulmón primarios son positivos para TTF-1 mientras que el adenocarcinoma metastásico al pulmón es virtualmente siempre negativo.
 - El adenocarcinoma pulmonar de pulmón usualmente es CK7+ y CK20- y por lo tanto distinguible del adenocarcinoma metastásico del colon y recto CK7- y CK20+.
 - CDX-2 es un marcador altamente específico y sensible para neoplasias gastrointestinales metastásicas, que podrían ayudar a distinguirse de los tumores de pulmón primarios. El antígeno específico de próstata, fosfatasa ácida prostática y proteína del líquido de la enfermedad quística 15 pueden identificar el adenocarcinoma metastásico de próstata y origen de mama, respectivamente.
- Determinando el estado neuroendocrino de los tumores
 - Cromogranina y sinaptofisina se usan para diagnosticar tumores neuroendocrinos del pulmón. Toda tinción de tumores carcinoides típicos y atípicos con cromogranina y sinaptofisina donde hay cáncer de pulmón de células pequeñas es negativo en el 25% de los casos.
- Distinguiendo mesotelioma maligno y adenocarcinoma de pulmón
 - Un panel de 4 marcadores, 2 positivos en mesotelioma y 2 negativos en mesotelioma (pero positivo en adenocarcinoma) se usan de rutina.
 - Las tinciones negativas en mesotelioma, pero positivas en adenocarcinoma son CEA, B72.3, Ber-EP4 y MOC31.
 - Las tinciones sensitivas y específicas para mesotelioma son WT-1, calretinina, D2-40 y citoqueratina 5/6.

[Continúa NSCL-A 2 de 2](#)



PRINCIPIOS DE REVISIÓN PATOLÓGICA (2 de 2)

Estudios Diagnósticos Moleculares en Cáncer de Pulmón

- **EGFR normalmente se encuentra en la superficie de las células epiteliales y usualmente se sobreexpresa en una variedad de malignidades humanas. La presencia de mutaciones que activan EGFR representa factores biológicos críticos para la selección apropiada de pacientes.**
- **Hay una asociación significativa entre las mutaciones de EGFR, especialmente la eliminación del exón 19 y la mutación de exón 21, y la respuesta a TKIs.⁹⁻¹²**
- **Las mutaciones de EGFR y k-ras son mutuamente exclusivas en pacientes con cáncer de pulmón.¹³**
- **Las mutaciones de k-ras se asocian con la resistencia intrínseca a TKI, y el secuenciamiento del gen k-ras podría ser útil para la selección de pacientes como candidatos para la terapia con TKI.¹⁴**

1. Fossella FV, Putnam JB & Komaki R. Lung Cancer. New York: Springer, 2003.
2. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:5900-9.
3. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2007;2:423-9.
4. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, et al. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* 2001;18:1059-68.
5. Travis WD, World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. International Academy of Pathology & International Association for the Study of Lung Cancer. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC Press, 2004.
6. Goldstein NS & Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol* 2001;116:319-25.
7. Chiriac LR, et al. *Modern Pathology* 2006;19:305A 1422.
8. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005;36:372-80.
9. Cappuzzo F, Finocchiaro G, Metro G, et al. Clinical experience with gefitinib: an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:31-45.
10. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
11. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist* 2007;12:90-8.
12. Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* 2006;9:485-95.
13. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-62.
14. Finberg KE, Sequist LV, Joshi VA, et al. Mucinous Differentiation Correlates with Absence of EGFR Mutation and Presence of KRAS Mutation in Lung Adenocarcinomas with Bronchioloalveolar Features. *J Mol Diagn* 2007;9:320-6.



PRINCIPIOS DE TERAPIA QUIRÚRGICA

- La determinación de la reseabilidad debe realizarse por cirujanos torácicos certificados por la Junta que realicen cirugía de cáncer de pulmón como una parte prominente de su práctica.
- Resección, incluyendo resección en cuña, se prefiere en lugar de la ablación (ablación por radiofrecuencia, crioterapia, radiación esterotáctica). La consulta a oncología quirúrgica torácica debería ser parte de la evaluación de cualquier paciente que está siendo considerado para la terapia local curativa.
- El estadio quirúrgico y resección pulmonar deben realizarse por cirujanos torácicos certificados por la Junta que realicen cirugía de cáncer de pulmón como una parte prominente de su práctica.
- El plan general de tratamiento así como los estudios de imágenes necesarios deben determinarse antes que se inicie cualquier tratamiento que no sea de emergencia.
- Los cirujanos torácicos deben participar activamente en las discusiones y reuniones multidisciplinarias respecto a los pacientes con cáncer pulmonar (por ejemplo, Clínica multidisciplinaria y/o Junta de Tumores).
- La resección pulmonar anatómica se prefiere para la mayoría de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Resección Sub-lobular - la segmentectomía y la resección en cuña deben alcanzar márgenes de resección parenquimal ≥ 2 cm o \geq al tamaño del nódulo. La resección sub-lobular también debe tomar muestras de las estaciones de ganglios linfáticos N1 y N2 apropiados a menos que no sea posible técnicamente sin incrementar substancialmente el riesgo quirúrgico. La segmentectomía (preferido) o la resección en cuña es apropiada en pacientes selectos por las siguientes razones:
 - Reserva pulmonar pobre u otra co-morbilidad mayor que contraindique lobectomía.
 - Ganglio periférico¹ ≤ 2 cm. con al menos uno de los siguientes:
 - ◇ Histología de carcinoma bronquioloalveolar puro (BAC) (categoría 2B)
 - ◇ El nódulo tiene $\geq 50\%$ apariencia de vidrio esmerilado en TAC (categoría 2B)
 - ◇ Observación radiológica que confirme un tiempo de duplicación largo (≥ 400 días) (categoría 2B)
- La cirugía torácica asistida por video (VATS) es un acercamiento razonable y aceptable para pacientes sin contraindicaciones anatómicas o quirúrgicas, mientras no haya compromiso de los principios estándar oncológicos o de disección de cirugía torácica.
- Resección anatómica preservadora de pulmón (lobectomía en manguito) se prefiere sobre la neumonectomía, si es anatómicamente apropiada y se alcanza la resección de márgenes negativos.
- La resección y mapeo de ganglios N1 y N2 (mapa ATS) (mínimo de tres estaciones N2 muestreadas o disección de ganglios linfáticos completos).
- Disección de ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales formales se indica para pacientes que se someten a resección para enfermedad en estadio IIIA (N2).
- Los pacientes con estadio patológico II o mayor deben referirse a oncología médica para evaluación.
- Considerar referencia al oncólogo médico para estadio IB, y considerar referencia para el oncólogo en radiación para estadio IIIA.

1. Periférico se define como en el tercio externo de la parenquima de pulmón.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA (1 de 7)

Principios Generales

- Las recomendaciones de tratamiento deben hacerse después de una consulta conjunta y/o discusión por un equipo multidisciplinario incluyendo oncólogos quirúrgicos, oncólogos en radiación, oncólogos médicos, pulmonólogos, patólogos, y radiólogos diagnósticos.
- La radioterapia puede ofrecerse como un adjunto para pacientes operables con enfermedades resecables, como tratamiento local primario para pacientes con enfermedades médicamente inoperables o no resecables, y como una modalidad paliativa importante para pacientes con enfermedades incurables. La terminología y abreviaciones para radioterapia se resumen en la Tabla 1. [Abreviaciones Comúnmente Usadas en Radioterapia NSCL-C 5 de 7.](#)
- Para tumores resecados con compromiso ganglionar mediastinal patológico (pN2) y márgenes quirúrgicos negativos, la quimioterapia adyuvante seguida por radioterapia post-quirúrgica seguida por radioterapia post-quirúrgica se prefiere, aunque la secuencia entre radiación y quimioterapia en este ajuste no se ha establecido.¹⁻³
- Para tumores con pN2 y márgenes de resección positivos, la quimioterapia concurrente post-quirúrgica se recomienda si el paciente se encuentra en buen estado físico.⁴⁻⁵ La radioterapia debería comenzar más temprano ya que la recurrencia local es la insuficiencia más común en este grupo de pacientes.⁶
- La radioterapia conformal ± quimioterapia debería ofrecerse a pacientes con NSCLC en estadio I, II y III NSCLC que son médicamente inoperables pero de estado de funcionamiento y esperanza de vida razonables. La tecnología moderna puede aplicarse como se indique. Los resultados y costos de tratamiento deberían considerarse.
- En pacientes que reciben la radioterapia o quimiorradiación con intención curativa, interrupciones de tratamiento o reducciones de dosis para toxicidades agudas manejables (esto es, esofagitis o toxicidades hematológicas Grado 3) debe minimizarse por planeamiento de tratamiento conformal y cuidado de soporte agresivo.
- La radioterapia puede ofrecerse para sitios primarios o distantes como cuidado paliativo para pacientes con estadio IV con metástasis extensiva.

[Vea Dosis, Volumen y Limitaciones de Tejido Normal para Radioterapia Fraccionada Convencionalmente \(NSCL-C 2 de 7\)](#)

[Vea Simulación, Planeamiento y Entrega de Radiación \(NSCL-C 3 de 7\)](#)

[Vea Radioterapia Corporal Estereotáctica \(NSCL-C 4 de 7\)](#)

[Vea Irradiación Craneal Profiláctica \(NSCL-C 4 de 7\)](#)

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA (2 de 7)

Dosis, Volumen y Limitaciones del Tejido Normal para Radioterapia Fraccionada Convencionalmente

- Las recomendaciones de dosis para la radiación definitiva y paliativa se resumen en la Tabla 2. [Dosis Recomendadas para Radioterapia Fraccionada Convencionalmente NSCL-C 5 de 7](#). La corrección de heterogeneidad del tejido debe usarse en la planeación del tratamiento de radiación para todos los pacientes.
- Pre-quirúrgicamente, se recomienda una dosis de 45-50 Gy en el tamaño de fracción de 1.8 a 2 Gy.⁷ Las dosis mayores a 50 Gy en el ajuste pre-quirúrgico han sido reportadas como seguras y alcanzaron resultados de sobrevida favorables.⁸⁻¹⁰ Sin embargo, esto sólo debería realizarse con un equipo experimentado.
- La dosis de radiación post-quirúrgica debería basarse en el estado de los márgenes.^{2,4} La tolerancia del pulmón a la radiación es marcadamente más pequeña que aquellos con la presencia de ambos pulmones. Debe realizarse todo esfuerzo para minimizar la dosis de radioterapia. Una consideración más conservadora debería aplicarse para las limitaciones de dosis de los pulmones normales.
- Para radioterapia definitiva, la dosis comúnmente prescrita es 60-70 Gy.^{11,12} La evidencia limitada sugirió que una dosis de ≥ 74 Gy se asocia significativamente con una mejor sobrevida en pacientes tratados con sólo radiación o quimiorradiación secuencial¹³. La dosis de radiación puede ser un factor significativo para la sobrevida global en estadio I-II después de la radiación sola¹⁴ o enfermedad en estadio III tratado con quimiorradiación concurrente.¹⁵ Cuando la radiación se da concurrentemente con quimioterapia, una dosis de hasta 74 Gy puede darse de manera segura,¹⁶⁻¹⁸ si la dosis a las estructuras normales está estrictamente limitada (Vea Tabla 3. [Dosis, Volumen y Limitaciones de Tejido Normal Para Radioterapia Fraccionada Convencionalmente 3DCRT NSCL-C 5 de 7](#)). El rol de la radiación de dosis alta con quimioterapia concurrente actualmente está siendo probada en un ensayo randomizado fase III (RTOG 0617).
- Para la consideración del volumen de tratamiento, PTV debe definirse por las guías de ICRU-62, basado en GTV, más el margen de CTV para enfermedades microscópicas, márgenes ITV para movimiento blanco, y márgenes para errores de ajuste diario. GTV debe confinarse a los tumores visibles (incluye enfermedades primaria y ganglionar) en CT o PET-CT.
- Respecto a CTV de regiones ganglionares, la irradiación ganglionar electiva (ENI) sigue siendo controversial¹⁹ y debe individualizarse basado en el volumen del tumor, parámetros dosimétricos de las estructuras normales adyacentes, y las condiciones de comorbilidad. La radiación de cambio comprometido a dosis alta sin ENI ha mostrado permitir la radiación de dosis alta con toxicidad aceptable y riesgo bajo de recurrencia ganglionar aislado.^{11,13,20-23}
- En pacientes que reciben radioterapia post-quirúrgica, CTV consistiría del stump bronquial y las estaciones de drenaje de ganglios linfáticos en alto riesgo.²⁴
- Es esencial para evaluar el histograma de volumen de dosis (DVH) de estructuras críticas y para limitar las dosis a los pulmones, corazón, esófago, plexo braquial, y médula espinal (Vea Tabla 3. [Dosis, Volumen y Limitaciones de Tejido Normal para Radioterapia Fraccionada Convencionalmente 3DCRT NSCL-C 5 de 7](#)) para minimizar la toxicidad de tejido normal. Estos límites son grandemente empíricos.²⁵⁻³²
- Para pacientes que reciben radioterapia post-quirúrgica, los parámetros de DVH más estrictos deben considerarse para el pulmón. El límite exacto es desconocido para los casos de lobectomía; la mediana de dosis para pulmón debería limitarse a menos de 8.5 Gy en pacientes con neumonectomía.

[Vea Simulación, Planeamiento y Entrega de Radiación \(NSCL-C 3 de 7\)](#)

[Vea Radioterapia Corporal Estereotáctica \(NSCL-C 4 de 7\)](#)

[Vea Irradiación Cranial Profiláctica \(NSCL-C 4 de 7\)](#)



PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA (3 de 7)

Simulación, Planeamiento y Entrega de Radiación

- El planeamiento de tratamiento debe realizarse por exploraciones CT obtenidas en la posición de tratamiento. La EV de contraste debe usarse para una mejor delineación blanco cuando sea posible, especialmente en pacientes con tumores centrales o con enfermedad ganglionar. PET-CT es preferible en casos con atelectasia significativa y cuando el contraste EV es contraindicado. La exploración PET-CT mejora significativamente la precisión blanco.³³
- En pacientes que reciben la quimioterapia de inducción, debe intentarse de obtener una CT de planeamiento inicial previo a la quimioterapia de inducción. Si es factible, los campos de radiación inicial deben cubrir el volumen del tumor pre-quimioterapia, y los campos de cono abajo deben cubrir el volumen de tumor post-quimioterapia. Sin embargo, en pacientes con función pulmonar comprometida o volumen grande de tumor inicial, el volumen post-quimioterapia puede usarse para evitar la toxicidad pulmonar excesiva.
- La energía de haz de fotones debe individualizarse basada en la localización anatómica de los tumores y ángulos de haz. En general, la energía de haz de fotones entre 4 a 10 MV se recomienda para haces pasando a través del tejido de pulmón de baja densidad antes de ingresar el tumor. Para tumores mediastinales grandes o tumores anexados para la pared del pecho, las energías de 15 MV ó 18 MV pueden considerarse para el arreglo de dosis más óptima.
- En ciertas situaciones donde hay un volumen grande de pulmón normal que se está irradiando o donde los tumores se localizan cerca a las estructuras críticas (por ejemplo, médula espinal), la radioterapia modulada inicial (IMRT) puede considerarse para la radiación de dosis alta para evitar la sobredosis a los tejidos normales. El riesgo significativamente bajo de neumonitis de radiación y sobrevida general mejorada se han observado con IMRT comparado a la radioterapia conformal 3D para el cáncer de pulmón.³⁴ Cuando se use IMRT, debe seguirse la guía de NCI para IMRT (http://www.rtog.org/pdf_document/NCI_IMRT_Guidelines_2006.pdf). Bajo protocolos estrictamente definidos, la terapia de protones puede ser permitida.³⁵⁻³⁹ Cuando se usen IMRT y la terapia de protones, la guía de imágenes diaria en la entrega debe usarse para asegurar la calidad. La modalidad de IGRT debe basarse en la experiencia institucional y la precisión del tratamiento.
- Cuando sea factible, el movimiento respiratorio debe manejarse. Los métodos aceptables para explicar el movimiento del tumor, por las guías de *AAPM Task Group 76*, incluyen: 1) Métodos que abarcan el movimiento tales como la exploración TAC lenta, TAC sosteniendo la respiración, TAC correlacionado con la respiración a cuatro dimensiones (4D), 2) Métodos de bloqueo respiratorio usando un signo de respiración externo o usando marcadores fiduciales internos, 3) métodos para mantener y soltar la respiración por inspiración profunda y mantención de la respiración, dispositivo de control de respiración activa (ABC), respirar y mantener la respiración (auto-examen) sin monitoreo respiratorio, 4) la respiración baja forzada con compresión abdominal, y 5) Métodos de rastreo del tumor en tiempo real.

[Vea Radioterapia Corporal Estereotáctica \(NSCL-C 4 de 7\)](#)

[Vea Irradiación Cranial Profiláctica \(NSCL-C 4 de 7\)](#)



PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA (4 de 7)

Radioterapia Corporal Estereotáctica (SBRT)

- SBRT provee de sobrevida a 5 años estadísticamente significativamente más alta que 3DCRT en NSCLC estadio I. SBRT puede considerarse para pacientes inoperables en estadio I con lesiones periféricas de ganglios negativos (Vea Figura 1. [Esquema de Localizaciones Central y Periférica NSCL-C 6 de 7](#)) que son menores a 5 cm. en su máxima dimensión^{41,42} o metástasis limitadas al pulmón.⁴³
- Los regímenes de fraccionamiento SBRT están en el rango de una sola fracción⁴⁴ a 3 fracciones,^{45,46} 4 fracciones,⁴⁷ y 5 fracciones^{48,49} (Vea Tabla 4. [Regímenes e Indicaciones de SBRT NSCL-C 6 de 7](#)). Mientras que el número óptimo de fraccionamiento puede estimarse basado en el tamaño del tumor y la dosis total, un BED acumulativo de ≥ 100 Gy se asocia a una mejor sobrevida. RTOG 0915 está en curso para comparar los resultados entre una sola fracción y 4 fracciones.
- SBRT Normal tissue dose constraints should be strictly followed (Vea Tabla 5. [Limitaciones del Volumen de Dosis en el Tejido Normal para SBRT NSCLC 6 de 7](#)).

Irradiación Craneal Profiláctica (PCI)

- El rol de la irradiación profiláctica de cerebro es controversial. La recomendación de la irradiación de cerebro entero debería ser una decisión después de la discusión multidisciplinaria, pesando el beneficio potencial sobre el riesgo de cada paciente individual. La dosis y fraccionamiento de PCI pueden ser lo mismo que para el cáncer de pulmón de células pequeñas (25 Gy en 10 fracciones en 2 semanas).⁵²

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA (5 de 7)

Tabla 1. Abreviaciones de Radioterapia Comúnmente usadas

3DCRT	Radioterapia Conformal 3D
GTV	Volumen Tumoral Macroscópico
CTV	Volumen Blanco Clínico
PTV	Volumen Blanco Planificado
ITV	Volumen Blanco Interno
BED	Dosis Biológica Equivalente
OAR	Órganos A Riesgo
V20	Volumen un OAR recibe 20 Gy
MLD	Mediana de Dosis de Pulmón
ABC	Control Activo de Respiración
IMRT	Radioterapia de Intensidad Modulada
OBI	Imagen A Bordo
IGRT	Radioterapia Guiada por Imágenes
SBRT	Radioterapia Corporal Estereotáctica
4DCT	Tomografía Computarizada 4D
CBCT	Tomografía Computarizada de Haz de Cono

Tabla 2. Dosis Recomendadas para Radioterapia Fraccionada Convencionalmente

Tipo de Tratamiento	Dosis Total	Tamaño de Fracción	Duración de Tratamiento
Pre-quirúrgico	45-50 Gy	1.8-2 Gy	4-5 semanas
Post-quirúrgico	<ul style="list-style-type: none"> Márgenes negativos Extensión ganglionar extracapsular o márgenes microscópicos positivos Tumores residuales macroscópicos 	1.8-2 Gy 1.8-2 Gy 1.8-2 Gy	4-5 semanas 5-6 semanas 6-7 semanas
Definitivo	<ul style="list-style-type: none"> Sólo radiación o quimiorradiación secuencial Quimioterapia concurrente 	60-74 Gy 60 a 70 Gy	2 Gy 2 Gy 6-7.5 semanas 6-7 semanas
Paliativo	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad obstructiva (Síndrome SVC o neumonía obstructiva) Metástasis ósea con masa de tejido blando Metástasis ósea sin masa de tejido blando Metástasis de cerebro 	30-45 Gy 30 Gy 8 Gy Vea Guías de CNS	3 Gy 3 Gy 8 Gy Vea guías de CNS 2-3 semanas 2 semanas 1 día Vea Guías de CNS

Tabla 3. Restricciones de Volumen de Dosis de Tejidos Normales para 3DCRT Fraccionado Convencionalmente*

Estructuras	Límites
Médula espinal	50 Gy en fracciones 1.8-2 Gy
Pulmón	V20 < 37% MLD < 20 Gy
Corazón	V40 < 100% V45 < 67% V60 < 33%
Esófago	Mediana de dosis < 34 Gy
Plexo braquial	66 Gy en fracciones de 1.8-2 Gy

* Los límites son consistentes con aquellos del ensayo RTOG 0617 fase III en curso. Vxx se refiere al porcentaje del órgano completo que recibe más o igual a xx Gy. Pulmón V20 se refiere al porcentaje de ambos pulmones con substracción del CTV traslapado que recibe ≥ 20 Gy. MLD = mediana de dosis total de pulmón.

40

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA (6 de 7)

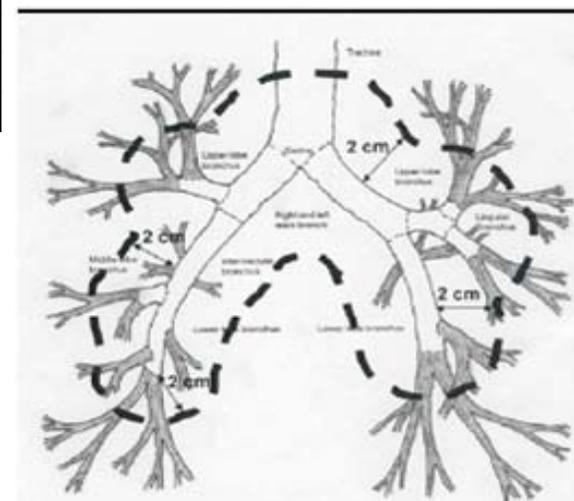
Tabla 4. Regímenes SBRT e Indicaciones Para Tumores de Pulmón

Régimen	Indicaciones
30-34 Gy x 1	Tumores pequeños (< 2 cm) periféricos, > 1 cm de la pared torácica
15-20 Gy x 3	Tumores periféricos < 5 cm, > 1 cm de la pared torácica
12-12.5 Gy x 4	Tumores periféricos, particularmente los < 1 cm de la pared torácica
10-11 Gy x 5	Tumores periféricos, particularmente los < 1 cm de la pared torácica

Tabla 5. Restricciones de Volumen de Dosis de Tejidos Normales Para SBRT*

OAR	1 Fracción	3 Fracciones	4 Fracciones	5 Fracciones
Médula Espinal	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fx)	26 Gy (6.5 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
Esófago	15.4 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	32.5 Gy (6.5 Gy/fx)
Plexo braquial	17.5 Gy	21 Gy (7 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
Corazón/ Pericardio	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	35 Gy (7 Gy/fx)
Vasos grandes	37 Gy	39 Gy 13 Gy/fx	49 Gy 8.5 Gy/fx	55 Gy 11 Gy/fx
Tráquea/ bronquio grande	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	40 Gy (8 Gy/fx)
Costillas	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	32 Gy (7.8 Gy/fx)	32.5 Gy (6.5 Gy/fx)
Piel	26 Gy	30 Gy 10 Gy/fx	36 Gy (9 Gy/fx)	40 Gy 8 Gy/fx
Estómago	12.4 Gy	27 Gy 9 Gy/fx	30 Gy (7.5 Gy/fx)	35 Gy 7 Gy/fx

Figura 1. Esquema de Localizaciones Tumorales Central y Periférica son aquellos localizados ≥ 2 cm en todas las direcciones alrededor del árbol bronquial próximo



Define zonas del árbol bronquial proximal

Re-imprimido con permiso de © 2008 American Society of Clinical Oncology. Todos los derechos reservados. Timmerman R, et al. J Clin Oncol 24, 2006:4833-4839.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA - Referencias (7 de 7)

- The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation therapy on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N Engl J Med* 1986;315:1377-1381.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA nonsmall cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1217-1222.
- Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, and IIIA non-small cell lung cancer treated with adjuvant therapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701.
- Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. 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 Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol* 2005;23:3480-3487.
- Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:287-292.
- Jaklitsch MT, Herndon JE 2nd, DeCamp MM Jr, et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) nonsmall cell lung cancer in CAL GB protocol #8935. *J Surg Oncol* 2006;94:599-606.
- Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol* 2007;25:313-8.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. 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 Apr;35(4):718-23; discussion 723.
- Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-7.
- Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in nonsmall-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200-5.
- Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. 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;61:318-28.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus wholebrain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2483-91.
- Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:324-33.
- Zhao L, West BT, Hayman JA, et al. 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;68:103-10.
- Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1383-90.
- Scioincis MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92:1213-23.
- Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1106-11.
- Bradley JS, Graham M, Suzanne S, et al. Phase I Results of RTOG L-0117; a Phase I/II Dose Intensification Study Using 3DCRT and Concurrent Chemotherapy for Patients with Inoperable NSCLC. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings;23(abstract 7063)
- Belderbos JS, Kepka L, Kong FM, et al. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:335-42.
- Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-44.
- Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:557-61.
- Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009;91:433-7.
- Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, et al. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2009;4:5.
- Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1097-105.
- Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:108-20.
- Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
- Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. 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;65:1075-86.
- Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:650-9.
- Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology* 2005;235:208-15.
- Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1399-407.
- Rose J, Rodrigues G, Yaremkov B, et al. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2009;91:282-7.
- Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. 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;72:1362-7.
- MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94.
- Liao ZX, Komaki RR, Thames HD Jr, et al. Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Jun 8. [Epub ahead of print]
- Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1087-96.
- Cox JD, Seipal S, Komaki R, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy can reduce toxicity and allow higher radiation doses in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S303-S304.
- Komaki R, et al. *Rad Oncol* 2009;90(suppl 4):61.
- Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126:1198-1203
- Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:107-111.
- Gruters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons, and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009;Sept 3 [Epub ahead of print]
- Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer* 2004;101:1623-31.
- Timmerman R, McGarry R, Tsiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4833-9.
- Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:47-54.
- Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer* 2006;106:1347-52.
- Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3290-6.
- 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;75:677-82.
- Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:967-71.
- Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:442-8.
- Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol* 2009;4:976-82.
- Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of fraction size on lung radiation toxicity: hypofractionation may be beneficial in dose escalation of radiotherapy for lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;Jul 3. [Epub ahead of print]
- Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007;2(7 suppl 3):S94-100.
- Le Paschoux C, Dumant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009;10:467-74.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA PARA TERAPIA ADYUVANTE

Regímenes de Quimioterapia Publicados	Programación	Otros Regímenes Aceptables Basados en Cisplatino	Programación
Cisplatino 50 mg/m ² días 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m ² días 1, 8, 15, 22	Cada 28 días por 4 ciclos ^a	Cisplatino 75 mg/m ² en día 1 Gemcitabina 1250 mg/m ² en días 1, 8	Cada 21 días
Cisplatino 100 mg/m ² día 1 Vinorelbina 30 mg/m ² días 1, 8, 15, 22	Cada 28 días por 4 ciclos ^{b,c}	Cisplatino 75 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ²	Cada 21 días ^e
Cisplatino 75-80 mg/m ² día 1 Vinorelbina 30 mg/m ² días 1 + 8	Cada 21 días por 4 ciclos ^a	Premetrexed 500 mg/m ² en día 1 Cisplatino 75 mg/m ² en día 1 para adenocarcinoma y carcinoma de células grandes y NSCLC NOS (sin subtipo histológico específico)	Cada 21 días por 4 ciclos
Cisplatino 100 mg/m ² en día 1 Etopósido 100 mg/m ² días 1-3	Cada 28 días por 4 ciclos ^b		
Cisplatino 80 mg/m ² en día 1, 22, 43, 64 Vinorelbina 30 mg/m ² días 1, 8, 15, 22 luego cada 2 semanas después del día 43	Cada 21 días por 4 ciclos ^b		

Regímenes de Quimioterapia para pacientes con comorbilidades o pacientes Incapaces de tolerar Cisplatino	Programación
Paclitaxel 200 mg/m ² en día 1 Carboplatino AUC 6 en día 1	Cada 21 días ^d

[Vea Quimiorradiación en la página NSCL-E](#)

a Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-lung cancer. N Engl J Med 2005;352:2589-2597.

b Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. N Engl J Med 2004;350:351-60.

c Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2006;7(9):719-727.

d Strauss GM, Herndon III JE, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol 2008;26:5043-5051.

e Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol 2003;21(16):3016-24. Epub 2003 Jul 1.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA USADOS CON RADIOTERAPIA

Regímenes de Quimioterapia Concurrente/RT*	Regímenes de Quimioterapia Secuencial/RT
<p>Cisplatino 50 mg/m² en día 1, 8, 29, y 36 Etopósido 50 mg/m² días 1-5, 29-33 RT torácico concurrente (dosis total, 61 Gy)^a (preferido)</p>	<p>Cisplatino 100 mg/m² en día 1, 29 Vinblastina 5 mg/m²/semanal en días 1, 8, 15, 22, 29 seguido por RT con 60 Gy en 30 fracciones comenzando en día 50^b</p>
<p>Cisplatino 100 mg/m² día 1, 29 Vinblastina 5 mg/m²/semanal x 5 RT torácico concurrente 60 Gy^b (preferido)</p>	<p>Paclitaxel 200 mg/m² cada 3 semanas en 3 horas, 2 ciclos Carboplatino AUC 6, 2 ciclos seguido por RT torácico 63 Gy^c comenzando en el día 42</p>
<p>Paclitaxel 45-50 mg/m² semanalmente por 1 hora Carboplatino AUC = 2 mg/mL/min en 30 min semanal RT torácico concurrente 62 Gy/7 sems/34 fracciones^c (categoría 2B)</p>	

* Los datos randomizados apoyan Cisplatino de dosis completa en lugar de los regímenes basados en Carboplatino. Regímenes de Carboplatino no han sido aprobados adecuadamente.

Quimioterapia concurrente/RT Seguido por Quimioterapia
<p>Cisplatino 50 mg/m² en día 1, 8, 29, 36 Etopósido 50 mg/m² días 1-5, 29-33 RT torácico concurrente (dosis total, 61 Gy) seguido por Cisplatino 50 mg/m² y Etopósido 50 mg/m² x 2 ciclos adicionales (categoría 2B)^a o seguido por Docetaxel comenzado 4-6 sems después de quimiorradiación en una dosis inicial de 75 mg/m² x 3 dosis cada 3 semanas (categoría 3)^d</p>
<p>Paclitaxel 45-50 mg/m² semanal Carboplatino AUC 2, RT torácico concurrente 63 Gy seguido por 2 ciclos 200 mg/m² y Carboplatino AUC 6^c (categoría 2B)</p>

^a Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. J Clin Oncol 2002;20:3454-3460.

^b Curran WJ, Scott CB, Langer CJ, et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III NSCLC: RTOG 9410. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:621 (abstr 2499).

^c Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol 2005;23(25):5883-5891.

^d Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. J Clin Oncol 2003;21(10):2004-2010.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
 Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



TERAPIA SISTÉMICA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA (1 DE 3)

ENFERMEDAD AVANZADA:

- Variables pronósticas iniciales (estadio, pérdida de peso, PS, género) predicen la sobrevida.
- Quimioterapia en base a platino prolonga la sobrevida, mejora control de síntomas y da mejor calidad de vida comparada al cuidado de soporte.
- La histología de NSCLC es importante en la selección de la terapia sistémica.
- Las combinaciones de platino con nuevos agentes han generado un plateau en la tasa de respuesta general ($\approx 25-35\%$), tiempo de progresión (4-6 meses), mediana de sobrevida (8-10 meses), tasa de sobrevida a 1 año (30-40%) y tasa de sobrevida a 2 años (10-15%) en pacientes aptos.
- Ninguna combinación citotóxica basada en platino específica es claramente superior.
- No aptos de cualquier edad (performance status 3-4) no se benefician del tratamiento citotóxico, excepto Erlotinib para pacientes con mutación positiva de EGFR.

Terapia de Primera Línea

- Bevacizumab + quimioterapia o sólo quimioterapia se indica en pacientes con PS 0-1 con NSCLC avanzado o recurrente. Bevacizumab debe administrarse hasta la progresión de la enfermedad.
- Cetuximab + Vinorelbina/Cisplatino se indica en pacientes con PS 0-1 con NSCLC avanzado o recurrente.
- Erlotinib se indica en pacientes con mutación EGFR positiva.
- Hay evidencia de eficacia superior y toxicidad reducida para Cisplatino/Pemetrexed en pacientes con histología de células no escamosas, en comparación con Cisplatino/Gemcitabina.
- Se prefieren regímenes con dos fármacos; un tercer fármaco citotóxico no incrementa la sobrevida, con la excepción de Bevacizumab o Cetuximab en pacientes sin tratamiento previo con NSCLC con PS 0-1.
- La terapia con agente único o combinaciones basadas en platino son una alternativa razonable en pacientes con PS 2 ó adultos mayores.
- La quimioterapia sistémica no se indica en pacientes con PS 3 ó 4.
- En NSCLC localmente avanzado, la quimiorradiación es superior a la radiación sola: la quimioterapia concurrente parece ser mejor que la quimiorradiación secuencial.
- Las combinaciones basadas en cisplatino han probado ser superiores al cuidado de soporte en enfermedad avanzada, incurable, con mejora en la mediana de sobrevida de 6-12 semanas, y un doble de las tasas de sobrevida a un año (mejora absoluta de 10-15%).
- Cisplatino o Carboplatino han probado ser efectivos en combinación con cualquiera de los siguientes agentes: Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabina, Vinorelbina, Irinotecan, Etopósido, Vinblastina, Pemetrexed.
- Las combinaciones con agentes nuevos/sin platino son alternativas razonables si los datos disponibles muestran actividad y toxicidad tolerable (por ejemplo, Gemcitabina/Docetaxel).
- Si un paciente tiene una mutación KRAS conocida, la terapia diferente a Erlotinib debe considerarse primero.

[Vea Quimioterapia de Mantenimiento, Terapia de Segunda y Tercera Línea NSCL-F \(3 de 3\)](#)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



TERAPIA SISTÉMICA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA (2 DE 3)

Terapia de Mantenimiento

Continuación de mantenimiento se refiere al uso de al menos uno de los agentes administrados en la primera línea, más allá de 4-6 ciclos, en la ausencia de progresión de enfermedad. Cambiar el mantenimiento se refiere a la iniciación de un agente diferente, no incluido como parte del régimen de primera línea, en la ausencia de progresión de la enfermedad, después de 4-6 ciclos de la terapia inicial.

- **Continuación del Mantenimiento:** Los agentes biológicos dados en combinación con quimioterapia convencional deben continuarse hasta que haya evidencia de progresión de enfermedad o toxicidad no inaceptable, según el diseño de ensayos clínicos que lleven a su aprobación. No hay datos randomizados que apoyen continuar el mantenimiento de los agentes citotóxicos convencionales más allá de 4-6 ciclos de terapia.
 - Continuación de Bevacizumab después de 4-6 ciclos de quimioterapia de doblete de Platino y Bevacizumab (categoría 1).
 - Continuación de Cetuximab después de 4-6 ciclos de Cisplatino, Vinorelbina y Cetuximab (categoría 1).
 - Continuación de Pemetrexed después de 4-6 ciclos de quimioterapia con Cisplatino y Pemetrexed, para pacientes con histologías diferentes a carcinoma de células escamosas (categoría 2B).
- **Cambiar Mantenimiento:** Dos estudios recientes han mostrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global con la iniciación de Pemetrexed o Erlotinib después de la quimioterapia de primera línea, en pacientes sin progresión de la enfermedad después de 4-6 ciclos de terapia.
 - Iniciación de Pemetrexed después de 4-6 ciclos de quimioterapia de doblete de Platino de primera línea, para pacientes con histologías diferentes a carcinoma de células escamosas (categoría 2B).
 - Iniciación de Erlotinib después de 4-6 ciclos de quimioterapia de doblete de Platino de primera línea (categoría 2B).
 - Iniciación de Docetaxel después de 4-6 ciclos después de la quimioterapia de doblete de Platino de primera línea (categoría 3).
 - Seguimiento cercano de pacientes sin terapia es una alternativa razonable para cambiar el mantenimiento.

Terapia de Segunda Línea

- En pacientes que han experimentado progresión de la enfermedad durante o después de la terapia de primera línea, Docetaxel, Pemetrexed o Erlotinib como agente único son agentes de segunda línea establecidos.
 - Docetaxel ha probado ser superior a BSC, Vinorelbina o Ifosfamida con supervivencia/CDV mejorada.
 - Pemetrexed ha mostrado ser superior a Docetaxel con menos toxicidad en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.
 - Erlotinib ha probado ser estadísticamente superior a BSC con supervivencia significativamente mejorada y tiempo retrasado a los síntomas de deterioro.

Terapia de Tercera Línea

- Erlotinib ha probado ser estadísticamente superior a BSC con respecto a la supervivencia.

[Vea Agentes Sistémicos Específicos en la Página NSCL-F \(3 de 3\)](#)



TERAPIA SISTÉMICA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA (3 DE 3)

Los agentes enlistados abajo son usados para el tratamiento de pacientes con NSCLC. La mayoría son usados en combinación, mientras que otros se usan como monoterapia (ej., terapia de mantenimiento o de segunda línea).

- Cisplatino¹⁻⁹
- Vinorelbina⁶⁻⁸
- Vinblastina
- Erlotinib¹⁶
- Carboplatino^{4,6-11}
- Gemcitabina^{3,5,6,8,9,13}
- Mitomicina
- Bevacizumab¹⁷
- Paclitaxel^{1,4,5,8-11}
- Etóposido⁴
- Ifosfamida¹²
- Cetuximab¹⁸
- Docetaxel^{5,7,8,12,13}
- Irinotecan⁹
- Pemetrexed^{14,15}
- Paclitaxel unido a albúmina^{19,20†}

1. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2000;18:623-631.
2. Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2459-2465.
3. Cardenal F, Lopez-Cabrero MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:12-18.
4. Bellani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16(7):1069-1075
5. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:122-130.
6. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3909-3917.
7. Fossella F, Periera JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3016-3024.
8. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
9. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007;18:317-323.
10. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001;19:3210-3218.
11. Belani CP, Larocca RV, Rinaldi WJ, et al. A multicenter, phase III randomized trial for stage IIIB/IV NSCLC of weekly paclitaxel and carboplatin vs. standard paclitaxel and carboplatin given every three weeks, followed by weekly paclitaxel. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:619[abstract 7017].
12. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2354-2362.
13. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005;16:602-610. Epub 2005 Mar 1.
14. Hanna NH, Sheperd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III study of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-1597.
15. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551.
16. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32.
17. Sandler AB, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
18. Pirker R, Periera 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.
19. Green M, Manikhas G, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2006;17(8):1263-1268.
20. Rizvi N, Rieley G, Azzoli, C, et al. Phase I/II Trial of Weekly Intravenous 130-nm Albumin-Bound Paclitaxel As Initial Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:639-643.

† El Paclitaxel acoplado a albúmina puede ser sustituido por Paclitaxel o Docetaxel en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad después de recibir Paclitaxel o Docetaxel a pesar de la premedicación, o para pacientes en los cuales la premedicación estándar (dexametasona, bloqueadores H2, bloqueadores H1) están contraindicados.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



CUIDADOS DE SOBREVIVENCIA AL CÁNCER

Sobrevivencia de Cáncer¹

- En el 2000, la prevalencia de los sobrevivientes al cáncer con un diagnóstico fue
 - Cáncer de mama: 2,197,000
 - Cáncer de próstata: 1,637,000
 - Cáncer de colon: > 1,000,000
 - Cáncer de pulmón: 340,000

Cuidado de seguimiento a largo plazo de NSCLC

- Observación de Cáncer
 - Historia clínica y Examen Físico y una TAC de tórax reforzada con medio de contraste cada 4-6 meses por 2 años (categoría 2B), luego Historia y Examen Físico y una exploración TAC de pecho sin contraste realizado anualmente (categoría 2B)
 - Evaluación de estado de fumador en cada visita, asesoramiento y referencias para dejar de fumar mientras se necesite.
- Inmunizaciones
 - Vacuna de influenza anual
 - Vacunación contra pneumococo con revacunación mientras sea apropiado

Asesoramiento Respecto a la Promoción de la Salud y Bienestar²

- Mantener un peso saludable
- Adoptar un estilo de vida físicamente activo (Actividad física regular: 30 minutos de intensidad moderada en la mayoría de los días de la semana)
- Consumir una dieta saludable con énfasis en las fuentes vegetales
- Limitar el consumo de alcohol si usted consume bebidas alcohólicas

Monitoreo Adicional de Salud

- Monitoreo de rutina de presión sanguínea, colesterol y glucosa
- Salud Ósea: Prueba de densidad ósea según sea apropiado
- Salud Dental: Exámenes dentales de rutina
- Protección solar de rutina

Recursos

- National Cancer Institute Facing Forward: Vida Después del Tratamiento Contra el Cáncer <http://www.cancer.gov/cancertopics/life-after-treatment/allpages>

1. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Riedel Lewis D, et al. Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program. The Oncologist 2003; 8;541-552.

2. ACS Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_3_2X_Diet_and_Activity_Factors_That_Affect_Risks.asp?sitearea=PED (Acceso en el 18 de Noviembre de 2009)



SOBREVIVENCIA AL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Recomendaciones de la Detección del Cáncer^{3,4}

• Estas recomendaciones son para individuos con riesgo mediano y los pacientes con alto riesgo deben individualizarse.
Cáncer Colorectal: Para varones y mujeres, Colonoscopia cada 10 años (de preferencia) o prueba de sangre fecal oculta (FOBT) anualmente y sigmoidoscopia flexible cada 5 años, comenzando a la edad de 50.

[Vea Guías del NCCN Para Detección de Cáncer Colorectal](#)

• Cáncer de Próstata: Para varones-prueba anual de antígeno específico de próstata (PSA) comenzando a la edad de 50; para varones afroamericanos y aquellos con historia familiar de cáncer de próstata, prueba de PSA comenzando a la edad de 40.

[Vea Guías del NCCN para Detección Temprana de Cáncer de Próstata](#)

• Cáncer de Mama: Para mujeres-mensualmente auto-examen de mama (SBE) comenzando a la edad de 20 (opcional); examen clínico anual de mama (CBE) comenzando a la edad de 25; mamografía anual comenzando a la edad de 40.

[Vea Guías del NCCN para Detección de Cáncer de Mama](#)

• Cáncer de Cuello Uterino: Prueba de citología cervical anual para mujeres hasta los 30; después de los 30 años de edad, prueba de citología cervical anual o prueba de citología cervical cada 2-3 años (si 3 pruebas cervicales anuales negativas/satisfactorias) o prueba de citología cervical y HPV-ADN. Si ambos son negativos, pruebas cada 3 años.

[Vea Guías del NCCN para Detección de Cáncer de Cuello Uterino](#)

3. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Screening Guidelines: <http://www.mskcc.org/mskcc/html/65279.cfm> (Accessed November 24, 2009)

4. American Cancer Society Guidelines for Early Detection of Cancer:

http://www.cancer.org/docroot/PED/content/PED_2_3X_ACS_Cancer_Detection_Guidelines_36.asp?sitearea=PED (Accessed November 24, 2009)

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La Participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



Estadaje

Tabla 6. Definiciones para T, N, M*

T	Tumor Primario	N	Ganglios Linfáticos Regionales
TX	El tumor no puede evaluarse, o tumor probado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por imágenes o broncoscopia.	NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
T0	No hay evidencia de tumor primario.	N0	No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales
Tis	Carcinoma in situ	N1	Metástasis en los ganglios linfáticos perobronquiales y/o ipsilaterales hiliares y ganglios intrapulmonares, incluyendo el compromiso por extensión directa
T1	Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobular (es decir, no en el bronquio principal) ^a	N2	Metástasis en el(los) ganglio(s) linfático(s) ipsilateral(es) mediastinal(es) y/o subcarinal
	T1a Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión	N3	Metástasis en el(los) ganglio(s) linfático(s) contralateral(es) mediastinal(es), contralateral(es) hilar(es), ipsilateral(es) o contralateral(es) escaleno(s) o supraclavicular(es)
	T1b Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor dimensión	M	Metástasis a Distancia
T2	Tumor > 3 cm pero ≤ 7 cm o tumor con cualquiera de las siguientes características ^b : Compromete el bronquio principal, ≥ 2 cm distal a la carina Invade pleura visceral Asociado con atelectasis o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar pero no compromete el pulmón entero	MX	Metástasis a distancia no puede evaluarse
	T2a Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor dimensión	M0	No hay metástasis a distancia
	T2b Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión	M1	Metástasis a distancia
T3	Tumor > 7 cm o uno que invade directamente cualquiera de los siguientes: pared torácica (incluyendo tumores del surco superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastinal, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal < 2 cm distal a la carina ^a pero sin compromiso de la carina; o telectasis asociada o neumonitis obstructiva del pulmón entero o ganglio(s) tumoral(es) separado(s) en el mismo lóbulo	M1a	Ganglio(s) tumoral(es) separado(s) en un lóbulo contralateral; tumor con ganglios pleurales o efusión pleural (o pericárdica) maligna ^c
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de los siguientes: mediastino, corazón, vasos grandes, tráquea, nervio laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; ganglio(s) tumoral(es) en un lóbulo ipsilateral diferente	M1b	Metástasis a distancia

^a La diseminación superficial poco común de un tumor de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, la cual se podría extender proximalmente al bronquio principal, también es clasificado como T1.

^b Tumores T2 con estas características son clasificadas T2a si ≥ 5 cm o si el tamaño no puede ser determinado y T2b si > 5 cm pero ≥ 7 cm

^c La mayoría de efusiones pleurales (y pericárdicas) con cáncer de pulmón se deben a tumor. Sin embargo, en pocos pacientes, los exámenes citopatológicos múltiples de fluido pleural (pericárdico) son negativos para el tumor y el fluido es no sanguinoliento y no es in exudado. Donde estos elementos y juicios clínicos dictan que la efusión no está relacionada al tumor, la efusión debería ser excluida como elemento de estadaje y el paciente debería ser clasificado como T1, T2, T3 ó T4.



Estadaje

Tabla 7. Descriptores, Categorías T y M, y Agrupaciones de Estadios*

Sexta Edición Descriptor T/M	7ma Edición T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (menor o igual a 2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (menor o igual a 5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T1 (> 5-7 cm)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasión)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (ganglios del mismo lóbulo)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensión)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (pulmón ipsilateral)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (efusión pleural)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (pulmón contralateral)		IV	IV	IV	IV
M1 (a distancia)		M1b	IV	IV	IV

Las casillas en negrita indican un cambio de la sexta edición para una categoría TNM particular.

*Used with permission. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2007;2:706-714.



Discusión

Categorías del NCCN de Evidencia y Consenso

Categoría 1: La recomendación se basa en la evidencia de alto nivel (ej. Ensayos clínicos controlados randomizados) y hay consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2A: La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso uniforme del NCCN.

Categoría 2B: La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso no uniforme del NCCN (pero sin mayor desacuerdo).

Categoría 3: La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia pero desacuerdo.

Cualquier recomendación es de categoría 2A a menos que se diga lo contrario.

Descripción General

El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte por cáncer en los Estados Unidos. Un estimado de 219,440 casos nuevos (116,090 en hombres y 103,350 en mujeres) de cáncer de pulmón y bronquios fue diagnosticado en el 2009 y 159,390 muertes (88,900 en hombres, 70,490 en mujeres) fueron estimadas que ocurren debido a la enfermedad.¹ Sólo 15% de todos los pacientes con cáncer de pulmón continúan vivos 5 años o más después del diagnóstico (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>). Los síntomas comunes del cáncer de pulmón incluyen tos, disnea, pérdida de peso y dolor de pecho; los pacientes sintomáticos son más probables de tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El factor de riesgo principal para el cáncer de pulmón es fumar, el cual abarca más del 85% de todas las muertes relacionadas con el cáncer de pulmón.² El riesgo de cáncer de pulmón aumenta con el número de

cigarros fumados por día y con el número de años usados en fumar. Además del peligro de fumar activamente, los no fumadores expuestos tienen un riesgo relativo en aumento de desarrollar cáncer de pulmón.³ El gas radón, un gas radioactivo que es producido por la desintegración del radio 226, es la segunda causa principal de cáncer de pulmón.⁴ La desintegración de este isótopo lleva a la producción de sustancias que emiten partículas alfa, las cuales pueden causar daño celular y, así, aumentar el potencial de transformación neoplásica. Los datos sugieren que las mujeres post-menopáusicas que fuman o son exfumadoras no deberían recibir terapia de reemplazo hormonal, pues incrementa el riesgo de muerte por cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).⁵

El asbesto, un componente mineral que se rompe en fragmentos aéreos es un carcinógeno conocido que aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en las personas expuestas a fibras aéreas, especialmente en individuos que fuman. Se estima que cerca de 3% a 4% de los cánceres de pulmón son causados por exposición al asbesto.⁶ Además, otros posibles factores de riesgo incluyen inflamación pulmonar recurrente, cicatrización pulmonar secundaria a la tuberculosis, historia familiar y exposición a otros carcinógenos (ej.: Bis-(clorometil)-éter, hidrocarburos aromáticos policíclicos, cromo, níquel y componentes arsénicos orgánicos).^{7,8}

Prevención y Despistaje

El cáncer de pulmón es una enfermedad única porque el agente etiológico es una industria y más del 85% de los casos son causados por fumar cigarrillo voluntaria o involuntariamente. El humo del fumador activo y pasivo ambas causan cáncer de pulmón (vea Reportes del Cirujano General, los cuales son los siguientes 2 enlaces). Existe una relación causal entre el fumador activo y el cáncer de pulmón y también con otros cánceres, como los cánceres esofágico, oral, de laringe, faringe y de cuello uterino (http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2004/pdfs/executive_summary.pdf). El fumar daña casi todos los órganos del cuerpo.



Aquellos que viven con alguien que fuma tienen un aumento del 20% al 30% del riesgo de cáncer de pulmón

(<http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/executivesummary.pdf>).

Para complicar más aún el problema, los cigarrillos también contienen la nicotina, sustancia altamente adictiva. Los oncólogos deberían incentivar el dejar de fumar, especialmente en pacientes con cáncer (<http://www.smokefree.gov/>). Los programas que usan asesoramiento conductual combinado con medicamentos que promueven el dejar de fumar (aprobado por la FDA [Administración de Alimentos y Medicamentos] puede ser muy útil (vea *Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update*, el cual fue publicado por la Agencia para la Investigación y Calidad de la Salud [AHRQ])

(http://www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf). La Vareniclina es una clase de fármaco para dejar de fumar; otras drogas incluyen el reemplazo de nicotina (ej.: goma de mascar, spray nasal, parche) y bupropión. Los estudios han mostrado que la Vareniclina es mejor que el bupropión para dejar de fumar.^{9,10} Sin embargo, casi el 30% de los pacientes han tenido náuseas mientras

han usado Vareniclina.¹¹ La efectividad de la Vareniclina para prevenir la recaída no ha sido claramente establecida.¹² La FDA emitió una alerta para la Vareniclina con respecto a los síntomas neuropsiquiátricos

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>).

El cáncer de pulmón sigue siendo la causa principal de muerte a nivel mundial y el diagnóstico es un obstáculo fundamental para mejorar los resultados del cáncer de pulmón.^{13,14} Ya que el cáncer localizado puede ser manejado curativamente y como la sobrevida en otros tumores sólidos (ej.: mama, cérvix, colon y próstata) parece aumentar con el despistaje y la detección temprana, el cáncer de pulmón podría ser un candidato apropiado para un alcance de despistaje basado en la

población. Los ensayos piloto de tomografía computarizada (TAC) espiral en el despistaje de cáncer de pulmón son prometedores con una frecuencia de cáncer de pulmón estadio I detectable en más del 80% de los casos recién diagnosticados.¹⁵⁻¹⁷ El National Lung Screening Trial (NLST, ACRIN Protocolo A6654) es un estudio randomizado, controlado que involucra 50,000 fumadores o exfumadores; este ensayo evalúa los riesgos y beneficios de los CT scans espiral comparado con los rayos x de tórax para detectar cáncer de pulmón. El NLST ahora está cerrado; los resultados son esperados para el 2011. Información adicional sobre el NLST puede ser encontrada en <http://www.cancer.gov/nlst>.

El International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP) ha evaluado si el despistaje anual a través de TAC espiral aumenta la detección de cáncer de pulmón de estadio temprano en pacientes en riesgo de desarrollar cáncer. La información del I-ELCAP mostró que el cáncer de pulmón de estadio I puede ser detectado usando despistaje por TAC a dosis baja anualmente. La tasa de sobrevida a 10 años fue del 92% para pacientes estadio I cuyos cánceres eran inmediatamente removidos; sin embargo, todos los pacientes con estadio I que decidieron no ser tratados murieron en un lapso de 5 años. Información adicional sobre el I-ELCAP puede ser encontrado en <http://www.ielcap.org/index.htm>. El despistaje puede aumentar el diagnóstico del cáncer de pulmón de estadio temprano y producir datos de sobrevida excelentes. Sin embargo, si la mortalidad es disminuida por el despistaje no ha sido concluyentemente demostrado y se espera que se a respondido por el NLST.

Por el momento, el panel de la NCCN no recomienda el uso rutinario del despistaje por TAC como práctica clínica estándar (categoría 3). La información disponible¹⁸⁻²¹ es conflictiva;^{22,23} por eso, es necesaria información concluyente de los ensayos en curso para definir los beneficios y riesgos asociados con el despistaje para el cáncer de pulmón con TAC a bajas dosis. El panel recomienda que los individuos en alto riesgo participen en un ensayo clínico que evalúe el despistaje por TAC. Si un ensayo no se encuentra disponible o si el individuo de alto riesgo no es elegible para un ensayo, entonces debería ir a un



centro de excelencia con experiencia (en radiología, patología, citología, cirugía torácica y experiencia general en el tratamiento del cáncer de pulmón) para discutir los riesgos y beneficios potenciales antes de someterse a un despistaje por TAC.²⁴ Si una estrategia de despistaje es usada, entonces el protocolo de despistaje del I-ELCAP debería ser seguido

(<http://www.ielcap.org/professionals/docs/ielcap.pdf>). Los datos muestran que una clínica de despistaje por TAC detectó un tumor maligno en el 3% de pacientes; muchos pacientes (45%) no completaron el seguimiento.²⁵

Clasificación y Factores Pronóstico

La Organización Mundial de la Salud divide el cáncer de pulmón en 2 clases principales basadas en su biología, terapia y pronóstico: NSCLC (discutido en esta guía) y el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), vea la [Guía de la NCCN de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas](#). NSCLC abarca más del 85% de todos los casos de cáncer de pulmón, e incluye 2 tipos principales: (1) carcinoma de células no escamosas (incluyendo adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y otros tipos de células); y (2) carcinoma (epidermoide) de células escamosas. El adenocarcinoma es el tipo más común de cáncer de pulmón visto en los Estados Unidos y también el tipo celular que ocurre más frecuentemente en los no fumadores. Los perfiles de expresión genética (usando microarrays para DNA) han identificado subtipos de adenocarcinomas de pulmón (ej.: bronquioide, escamoide, magnoide), los cuales se correlacionan con patrones de sobrevida y metastásicos de estadios específicos. Los tumores bronquioides fueron asociados con el aumento de la sobrevida en la enfermedad de estadio temprano, mientras que los tumores escamoides estuvieron asociados con el aumento de sobrevida en la enfermedad avanzada.²⁶

Ciertos factores pronóstico son predictivos de la sobrevida del paciente con NSCLC. Los buenos factores pronóstico incluyen enfermedad de estadio temprano al debut, buen performance status

([PS] Eastern Cooperative Oncology Group 0, 1 ó 2), sin pérdida significativa de peso (no más del 5%) y el género femenino.²⁷ La edad y subtipo histológico tienen poca significancia pronóstica. Los factores pronósticos biológicos, incluyendo mutaciones del gen supresor de tumores (*p53*), la activación del proto-oncogen del virus del sarcoma de Kirsten-Rous del (*K-ras*) y otros marcadores biológicos, podrían tener valor significativo para predecir un pronóstico pobre.^{28,29} Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón estadio I que tienen anomalías genéticas específicas, como activación del oncogen *k-ras*, tienen un pronóstico y sobrevida libre de enfermedad libre.

Evaluación Patológica del Cáncer de Pulmón

La evaluación patológica es realizada para clasificar el cáncer de pulmón, determinar la extensión de la invasión, establecer el compromiso del estado del cáncer de los márgenes quirúrgicos y determinar las anomalías moleculares del cáncer de pulmón que podrían ser capaces de predecir para la sensibilidad y resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-TKI).³⁰⁻³² Las evaluaciones operatorias incluyen examen de los siguientes especímenes: cepillado bronquial, lavados bronquiales, biopsia aspiración con aguja fina (BAAF), biopsia core, biopsia endobronquial y biopsia transbronquial. Además, los ganglios linfáticos mediastinos son muestreados para evaluación del estadaje y opciones terapéuticas.

Los especímenes de lobectomía o neumonectomía son evaluados intraoperatoriamente para determinar el estado de margen de resección quirúrgica, diagnosticar ganglios incidentales descubiertos al momento de la cirugía o evaluar los ganglios linfáticos regionales. La evaluación post-operatoria proporciona las características patológicas necesarias para la clasificación del tipo de tumor, estadio y factores pronóstico. El reporte de patología quirúrgica debería incluir la clasificación histológica publicada por la Organización Mundial de la Salud para carcinomas de pulmón.³³ Los principios de la revisión de patología se encuentran en [NSCL-A](#).



Carcinoma Bronquioloalveolar

El carcinoma bronquioloalveolar (CABA) es un subtipo importante del adenocarcinoma pulmonar;³⁴ los datos sugieren que el Gefitinib y Erlotinib son útiles en pacientes con CABA.³⁵⁻³⁷ CABA sólo incluye tumores no invasivos donde las células neoplásicas se dispersan a lo largo de las estructuras alveolares pre-existentes (propagación lepidica). Los CABAs puros requieren ausencia de invasión del estroma, pleura o espacios linfáticos.³⁸ CABA se divide en 3 subtipos: 1) mucinoso, 2) no mucinoso y 3) una mezcla de mucinoso y no mucinoso o forma indeterminada. El CABA no mucinoso expresa el factor-1 de transcripción tiroideo (TTF-1). Los CABAs mucinosos expresan CK2 y CK7, pero según informes carecen expresión de TTF-1.³⁹ Los CABAs son a menudo CK7+ y CK20- y por tanto se distinguen del adenocarcinoma metastásico CK7- y CK20+ del colon y recto. Los CABAs mucinosos a menudo son CK7+/CK20+.⁴⁰ CDX-2 es un marcador altamente sensible y específico de los adenocarcinomas de origen intestinal que pueden ser usados para distinguir el CABA mucinoso de los cánceres gastrointestinales primarios metastásicos.

Estadaje por Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica es más importante para distinguir entre el mesotelioma maligno y el adenocarcinoma de pulmón. Un panel de 4 marcadores, 2 positivos para mesotelioma y 2 negativos para mesotelioma (pero positivos para adenocarcinoma) son usados rutinariamente. Las tinciones que son negativas para mesotelioma, pero positivas para adenocarcinoma, son CEA (antígeno carcinoembrionario), B72.3, Ber-EP4 y MOC31. Las tinciones que son sensibles y específicas para mesotelioma incluyen WT-1, calretinina, D2-40,⁴¹ y citoqueratina 5/6. Las inmunotinciones son usadas para diferenciar el adenocarcinoma pulmonar primario del adenocarcinoma metastásico al pulmón, para distinguir el adenocarcinoma del mesotelioma maligno y para determinar el estado neuroendocrino de los tumores. TTF-1 es un factor de transcripción que contiene un homeodominio que regula la expresión específica del tejido de la apoproteína surfactante A (SPA), apoproteína surfactante B (SPB),

apoproteína surfactante C (SPC), antígeno celular de Clara y T1 α .

TTF-1 es muy importante para distinguir adenocarcinoma primario de uno metastásico, ya que la mayoría de carcinomas primarios son TTF-1 positivo, mientras que los adenocarcinomas metastásicos al pulmón (ej., de cáncer de mama) son a menudo TTF-1 negativa. Sin embargo, TTF-1 es positivo en tumores de pacientes con cáncer de tiroides.⁴² Además, la tiroglobulina está presente en tumores de pacientes con cáncer de tiroides, mientras que es negativo en tumores de cáncer de pulmón. El adenocarcinoma pulmonar es a menudo CK7+ y CK20- y por tanto distinguible del adenocarcinoma del colon y recto metastásico CK7- y CK20+. CDX-2 es un marcador altamente específico y sensible para las neoplasias gastrointestinales metastásicas que puede ser usado para diferenciarlos de los tumores primarios de pulmón. Los tumores neuroendocrinos del pulmón son diagnosticados con cromogranina (reacciona con los gránulos neuroendocrinos citoplasmáticos) y sinaptofisina (reacciona con una glicoproteína de la membrana celular). Todos los tumores carcinoides típicos y atípicos se tiñen con cromogranina y sinaptofisina, mientras el carcinoma de células pequeñas es negativo en el 25% de los casos.

Cerca de todos los SCLCs son inmunoreactivos para queratina, antígeno de la membrana epitelial y TTF-1. Muchos SCLCs también se tiñen positivamente para marcadores de diferenciación neuroendocrina, incluyendo cromogranina A, enolasa neuronal específica, molécula de adhesión celular neural (NCAM) y sinaptofisina. Sin embargo, estos marcadores solos no pueden ser usados para distinguir el SCLC del NSCLC, ya que aproximadamente 10% de los NSCLCs son inmunoreactivos a al menos uno de estos marcadores neuroendocrinos.⁴³

Estadaje

El sistema internacional de estadaje para el cáncer de pulmón ha sido revisado y adoptado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y por el Union Internationale Contre le Cancer.⁴⁴⁻⁴⁷ Un nuevo



sistema de estadaje de cáncer de pulmón ha sido propuesto por el International Association of the Study of Lung Cancer (IASLC).^{48,49} El estadaje revisado está disponible desde el AJCC (7ma edición).⁵⁰ Estas guías de la NCCN han sido actualizadas con las nuevas revisiones de estadaje del AJCC (7ma edición). El agrupamiento de estadaje revisado está resumido en la [Tabla 6](#) de las tablas de estadaje. Los descriptores del esquema de la clasificación TNM están resumidos en la [Tabla 7](#) (observe que las casillas en negrita indican un cambio de la 6ta edición para una categoría TNM en particular).

Las nuevas revisiones de estadaje TNM toman efecto para todos los casos nuevos diagnosticados después del 1 de enero del 2010.⁵⁰ Con el nuevo estadaje, la enfermedad localmente avanzada ahora es estadio III; la enfermedad avanzada ahora es estadio IV. El estadaje AJCC revisado para el 2010 incluye estadaje superior y estadaje inferior: por ejemplo 1) T2bN0M0 tienen un estadaje superior de estadio IB a estadio IIA; 2) T2aN1M0 tiene un estadaje inferior de estadio IIB a estadio IIA; 3) T4N0-N1M0 tiene un estadaje inferior de estadio IIIB a estadio IIIA; y 4) wet IIIB (i.e., efusiones pleurales malignas) tiene un estadaje superior a estadio IV.⁵¹ Estos nuevos cambios reflejan el pronóstico de pacientes con estos diferentes tumores.

El estadaje patológico usa la información de estadaje clínico (que es no invasivo e incluye la historia clínica, examen físico, imágenes) y otros procedimientos invasivos de estadaje (es decir, toracotomía, examen por mediastinoscopia de ganglios linfáticos resecados).⁴⁴

Para 1996-2004, la tasa de supervivencia global relativa a cinco años para el cáncer de pulmón fue 15.2% (de 17 SEER [Observación, Epidemiología y Resultados Finales] en áreas geográficas de los Estados Unidos). De los casos del cáncer de pulmón y bronquios, 16% fueron diagnosticados mientras que el cáncer todavía estaba confinado al sitio primario (estadio localizado); 25% fueron diagnosticados después de que el cáncer se hubiera diseminado a los

ganglios linfáticos regionales o directamente más allá del sitio primario; 51% fueron diagnosticados después de que el cáncer ya hubiera hecho metástasis (estadio a distancia); y el 8% restante, la información de estadaje fue desconocida. Las tasas de supervivencia relativas a 5 años correspondientes fueron: 49.5% para localizado, 20.6% para regional, 2.8% para distancia, y 8.3% para no estadificado (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>). Sin embargo, estos datos incluyen el cáncer de pulmón de células pequeñas, que tiene un pronóstico más pobre. La supervivencia a cinco años después de la lobectomía para NSCLC en estadio patológico I está en el rango de 45% a 65%, dependiendo del estadio 1A ó 1B del paciente y la localización del tumor.⁵² Otro estudio en los pacientes en estadio I (n = 19,702) encontró que 82% tuvo resección quirúrgica y su supervivencia global a 5 años fue 54%; sin embargo, para NSNCL estadio I no tratado, la supervivencia global a 5 años fue sólo 6%.⁵³ De los pacientes en estadio I que rechazaron la cirugía (aunque fue recomendado), 78% murieron de cáncer de pulmón en el plazo de 5 años.

Biomarcadores Pronósticos y Predictivos

Varios biomarcadores han emergido como marcadores pronósticos y predictivos para NSCLC. Entre estos biomarcadores, la evidencia es más fuerte para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la 5' endonucleasa del complejo de reparación por escisión de nucleótidos (ERCC1), el oncogen k-ras y la subunidad reguladora de la reductasa de ribonucleótido (RRM1). Un biomarcador *pronóstico* es una biomolécula que es indicativa de la supervivencia del paciente independientemente del tratamiento recibido; es decir, la biomolécula es un indicador de la agresividad innata del tumor. Un biomarcador *predictivo* es una biomolécula que es indicativa de la eficacia terapéutica; es decir, hay una interacción entre la biomolécula y la terapia en el resultado de los pacientes.

La presencia de la delección del exón 19 de EGFR o de la mutación del exón 21 L858R no parece ser pronóstico de la supervivencia para los pacientes con NSCLC, independiente de la terapia.⁵⁴ Sin embargo, la



presencia de la delección del exón 19 EGFR o de la mutación del exón 21 L858R es predictiva del beneficio de tratamiento de la terapia EGFR-TKI.^{36,55} Los niveles altos de ERCC1 es pronóstico de una mejor sobrevida para los pacientes con NSCLC cuando se compara a los niveles bajos de la expresión de ERCC1, independiente de la terapia.^{56,57} Los niveles altos de la expresión de ERCC1 también son predictivos de la respuesta pobre a la quimioterapia basada en Platino.^{57,58} La presencia de las mutaciones de K-ras es pronóstico de la sobrevida pobre para los pacientes con NSCLC cuando se compara a la ausencia de mutaciones de K-ras, independiente de la terapia.²⁸ La presencia de mutaciones de K-ras es también predictiva de la carencia de beneficio de la quimioterapia basada en Platino/Vinorelbina o terapia EGFR TKI.^{36,59} Los niveles altos de RRM1 son pronóstico de una mejor sobrevida para los pacientes con NSCLC comparado a los niveles bajos de la expresión RRM1, independiente de la terapia.^{60,61} Los niveles altos de la expresión de RRM1 son también predictivos de la respuesta pobre a la quimioterapia basada en Gemcitabina.^{58,62,63}

Mutaciones de EGFR, Número de Copias de Genes y Nivel de Expresión

EGFR es un receptor de transmembrana. Cuando EGF se anexa al dominio extracelular, los dímeros del receptor se forman con la activación del dominio intracelular de la tirosín quinasa. Esto resulta en la autofosforilación y la fosforilación de moléculas corriente abajo con la activación de funciones celulares múltiples incluyendo la proliferación y sobrevida. EGFR es detectable en aproximadamente 80%-85% de pacientes con NSCLC y los niveles de expresión varían extensamente en una escala continua.

Tres métodos diferentes se usan actualmente para determinar el estado de EGFR en las células tumorales. Los métodos incluyen análisis de mutación, determinación del número de copias del gen y el nivel de expresión de EGFR. Las mutaciones de EGFR más comúnmente encontradas son delecionadas en el exón 19 (E19del) y

una mutación en el exón 21 (L858R). Ambas mutaciones dan lugar a la activación del dominio de la tirosín quinasa y ambas están asociadas a la sensibilidad a las moléculas pequeñas TKIs, Erlotinib y Gefitinib. Estas mutaciones se encuentran en aproximadamente 10%-15% de pacientes caucásicos con NSCLC y en 30%-40% de pacientes asiáticos.

El efecto pronóstico de las mutaciones E19del y L858R de EGFR no está claro, porque la mayoría de los reportes se limitan a los pacientes que reciben terapia activa. Tsao y colegas determinaron mutaciones en 177 pacientes que participaron en un ensayo randomizado de Gefitinib en segunda línea versus placebo.⁵⁴ Se encontraron mutaciones en 40 pacientes y 20 tuvieron E19del o L858R. No encontraron una correlación entre el estado mutacional y número de copias de genes o expresión por inmunohistoquímica estándar. En el grupo tratado con placebo, 19 pacientes tuvieron cualquier mutación de EGFR y su sobrevida global aparentemente no fue diferente de los 44 pacientes sin mutaciones. Un estudio retrospectivo de pacientes tratados con quimioterapia de primera línea con o sin Erlotinib encontró que la mediana de sobrevida global para todos los pacientes con mutaciones (N=11) fue significativamente mejor (>20 meses, $P<.001$) que la sobrevida global para los pacientes sin mutaciones (N=45, 10 meses).³¹

Los efectos predictivos de las mutaciones E19del y L858R de EGFR están bien definidos. Los pacientes con estas mutaciones tienen una respuesta significativamente mejor a Erlotinib o Gefitinib. Los informes retrospectivos iniciales sugirieron que aproximadamente 90% de pacientes con una respuesta tumoral a estos fármacos tuvieron mutaciones, mientras que los pacientes sin respuesta no tuvieron mutaciones.^{64,65} Los estudios retrospectivos subsecuentes demostraron una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente 80% con una mediana de sobrevida libre de progresión de 13 meses a la terapia de un sólo agente en pacientes con una variante bronquioloalveolar de adenocarcinoma y una mutación de EGFR.³⁶ Un estudio prospectivo reciente ha demostrado que la tasa de respuesta objetiva en pacientes norteamericanos con histología de células no escamosas y mutaciones de EGFR (53% E19del, 26% L858R, 21% otras mutaciones) es de 55%



con una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.2 meses.⁵⁵ En los pacientes tratados con quimioterapia de primera línea con o sin Erlotinib, las mutaciones de EGFR fueron predictivas de una mejor respuesta en pacientes que recibieron Erlotinib (53% en pacientes con mutaciones versus 18% en aquellos sin mutaciones).³¹ Las tasas de respuesta en el grupo de pacientes que recibieron sólo quimioterapia fueron 21% para aquellos con mutaciones y 27% para aquellos sin mutaciones.

Nivel de Expresión de ERCC1

ERCC1 es el 5' endonucleasa del complejo de reparación por escisión de nucleótidos. Se encuentra en todas las células tumorales y su nivel de expresión varía ampliamente. En pacientes con NSCLC totalmente reseccionado que no recibieron quimioterapia o radiación perioperatoria, los niveles de mRNA en *ERCC1* fueron pronósticos de supervivencia. Los pacientes cuyos tumores tuvieron niveles altos (N=26, expresión relativa de *ERCC1* sobre la mediana del cohorte de 50) vivieron significativamente más que los pacientes cuyos tumores tuvieron niveles bajos (N=25, expresión relativa bajo de 50).⁵⁶ Estos resultados fueron confirmados independientemente en un cohorte similar de pacientes (N=372) usando inmunohistoquímica estándar. Los pacientes con alta expresión tumoral de *ERCC1* tuvieron una mediana de supervivencia global de 55 meses comparados a 42 meses para los pacientes con expresión baja de *ERCC1*.⁵⁷

Las investigaciones translacionales múltiples han proporcionado evidencia para el uso predictivo de los niveles de *ERCC1* para evaluar la eficacia de quimioterapias basadas en Platino en NSCLC; los niveles altos están asociados a resistencia, mientras que los niveles bajos están asociados a sensibilidad. Inicialmente, los estudios usaron la determinación semicuantitativa de los niveles de mRNA de *ERCC1*. Usando muestras de tumor frescas-congeladas recolectadas prospectivamente, se describió una asociación entre los niveles de mRNA de *ERCC1* y la respuesta a 2 ciclos de Gemcitabina y Carboplatino.⁵⁸ Los tumores con expresión baja de *ERCC1* tuvieron

una mejor respuesta que tumores con expresión alta de *ERCC1* en 35 pacientes con NSCLC inoperable, localmente avanzado. En un análisis retrospectivo de los especímenes de tumor de 56 pacientes con NSCLC avanzados que fueron tratados con Gemcitabina y Cisplatino, no se observó ninguna correlación significativa entre la respuesta de la enfermedad y los niveles de mRNA de *ERCC1*. Sin embargo, la supervivencia global fue significativamente más larga en pacientes con expresión baja de *ERCC1* (14.2 meses) cuando se comparó a los pacientes con la expresión alta (4.7 meses).⁶⁶

Olaussen y colegas encontraron que la expresión de proteína ERCC1, según determinado por inmunohistoquímica estándar, fue predictiva del beneficio de la terapia coadyuvante basada en Cisplatino en un grupo grande de pacientes con NSCLC reseccionado quirúrgicamente que participó en el Ensayo Adyuvante Internacional de Pulmón (IALT).⁵⁷ En este estudio, sólo los pacientes con niveles tumorales bajos de proteína ERCC1 se beneficiaron de la quimioterapia adyuvante (hazard ratio ajustado para muerte, 0.65; CI, 95%, 0.50 a 0.86; $P=.002$). Recientemente, Bepler y colegas reportaron que los niveles in situ de la proteína ERCC1 en los especímenes del tumor recogidos prospectivamente de un ensayo clínico randomizado basado en el ensayo clínico fase III randomizado basado en la comunidad fueron significativa e inversamente correlacionados con la respuesta de la enfermedad a Carboplatino/Gemcitabina o sólo Gemcitabina ($P=.003$, $r=0.39$); es decir, la respuesta fue mejor en pacientes con niveles bajos de expresión ERCC1.^{62,63}

Mutaciones de K-ras

K-ras es una proteína unidora de GTP e involucrada en la señalización del receptor acoplado a proteína G. En su forma mutada, es constitutivamente activo, capaz de transformar células inmortalizadas, y promueve la proliferación y supervivencia de las células. Inicialmente, K-ras fue descrito como mutado en el codón 12 en 5/10 adenocarcinomas y 0/15 carcinomas escamosos y 0/10 carcinomas



de células grandes.⁶⁷ Los datos actuales sugieren que aproximadamente 25% de adenocarcinomas en una población norteamericana tienen mutaciones K-ras.^{31,36,59} La prevalencia de la mutación K-ras está asociada a fumar cigarrillo.⁶⁸

El estado mutacional de K-ras es pronóstico de sobrevida. Los pacientes con mutaciones de K-ras tienen una sobrevida más corta que los pacientes con el wild-type de K-ras. Slebos y colegas determinaron 12 mutaciones en 69 pacientes con adenocarcinomas totalmente resecaos que no recibieron terapia adicional.²⁸ Encontraron que la sobrevida libre de enfermedad y global fue significativamente ($P=.038$ y $P=.002$, respectivamente) más corta en los 19 pacientes con las mutaciones comparadas a los 50 pacientes sin mutaciones. Estos datos fueron confirmados independientemente en un cohorte de 66 pacientes (11 con 12 mutaciones del codón de K-ras; $P=.03$ para la diferencia de sobrevida global) por Mitsudomi y colegas.⁶⁹ Sin embargo, Tsao y colegas no encontraron una diferencia significativa ($P=.40$) en la sobrevida por estado mutacional de ras en el brazo de observación del ensayo de quimioterapia adyuvante canadiense (JBR10).⁵⁹ En este informe, los autores investigaron los codones 12, 13 y 61 de todos los 3 genes ras y los pacientes categorizados por tener ras mutado si se detectó cualquier mutación.

El estado mutacional de K-ras es también predictivo de eficacia terapéutica de EGFR-TKIs; sin embargo, no parece afectar la eficacia quimioterapéutica. En un estudio retrospectivo de 101 pacientes con una variante bronquioloalveolar de las mutaciones de adenocarcinoma, el codón 12 y 13 de K-ras es encontrado en 23% (18/80) de los pacientes.³⁶ Todos los pacientes han sido tratados con Erlotinib de primera línea como agente único. Ningún paciente con mutaciones de K-ras respondió (0/18), mientras que 20 sin mutaciones de K-ras si respondieron (20/62, 32%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P<.01$). En los pacientes tratados con quimioterapia de primera línea más Erlotinib o quimioterapia más placebo (ensayo TRIBUTE), las mutaciones del codón 12 y 13 de

K-ras estuvieron presentes en 51/264 y 4/264 de los pacientes respectivamente.³¹ Los pacientes con mutaciones K-ras tuvieron una tasa de respuesta de 8% en el brazo de quimioterapia más Erlotinib (2/25) y 23% en el brazo de sólo quimioterapia (7/30). Los pacientes sin mutaciones de K-ras tuvieron una tasa de respuesta de 26% en el brazo de quimioterapia más Erlotinib (27/104) y 26% en el brazo de sólo quimioterapia (27/103). En este informe, el tiempo a la progresión y la sobrevida global también fueron los más cortos del grupo de pacientes con mutaciones de K-ras que recibieron quimioterapia más Erlotinib, lo que sugiere que la adición de Erlotinib a la quimioterapia en pacientes con mutaciones de K-ras puede interferir adversamente con la eficacia quimioterapéutica.

Tsao y colegas identificaron 88 pacientes con alguna mutación ras y 333 sin ninguna mutación ras (codones 12, 13 y 61 de K-ras, N-ras, H-ras) en el ensayo de quimioterapia adyuvante canadiense (JBR10).⁵⁹ Encontraron que los pacientes con mutaciones ras no derivaron beneficio del Cisplatino/Vinorelbina adyuvante (hazard ratio de muerte por quimioterapia versus observación 0.95, CI, 0.53-1.71; $P=.87$), mientras que aquellos sin mutaciones de ras (N=333) se beneficiaron significativamente (hazard ratio de muerte por quimioterapia versus observación 0.69, CI, 0.49-0.97; $P=.03$) de la terapia adyuvante. Sin embargo, al tomar el brazo de tratamiento y el estado mutacional de ras en consideración (es decir, al probar la interacción), el valor P no alcanzó la significación estadística ($P=.29$).

Nivel de Expresión de RRM1

RRM1 es el gen que codifica la subunidad reguladora de la ribonucleótido reductasa, y es crucial para la producción de deoxinucleótidos desde nucleótidos.^{70,71} *RRM1* se encuentra en todas las células tumorales y su nivel de expresión varía extensamente en un rango continuo.

En pacientes con NSCLC totalmente resecaos que no recibieron quimioterapia o radiación perioperatoria, los niveles de mRNA de



RRM1 fueron pronósticos de sobrevida. Los pacientes cuyos tumores tuvieron niveles altos (N=39, expresión de *RRM1* relativa sobre la mediana de cohorte de 12.2) vivieron significativamente más que los pacientes cuyos tumores tuvieron niveles bajos (N=38, expresión relativa bajo 12.2).⁶⁰ Estos resultados fueron confirmados independientemente en un cohorte de 187 pacientes con enfermedad en estadio I. Los pacientes con la expresión tumoral de *RRM1* alta tuvieron una mediana de sobrevida global mayor de 120 meses comparados a 60.2 meses para los pacientes con expresión baja de *RRM1*.⁶¹

En los especímenes tumorales frescos congelados que fueron recolectados prospectivamente en pacientes tratados con Gemcitabina y Carboplatino, los niveles de expresión de *RRM1* fueron predictivos de respuesta del tumor. Los tumores con la expresión baja de *RRM1* respondieron significativamente mejor al tratamiento que tumores con niveles altos de expresión.⁵⁸ Además, los niveles de mRNA de *RRM1* estuvieron asociados significativamente a la sobrevida global en los pacientes con NSCLC en estadio avanzado que fueron tratados con Gemcitabina y Cisplatino.⁷² En este análisis, los pacientes con los niveles bajos de *RRM1* tuvieron una mediana de sobrevida global de 13.7 meses mientras que los pacientes con niveles altos tuvieron una mediana de sobrevida global de 3.6 meses. La adición de un alcaloide vinca a un régimen con Gemcitabina suprimió el efecto de la expresión de *RRM1* sobre la sobrevida global, lo que sugiere que existe una interacción substancial entre el biomarcador y el régimen de tratamiento en el resultado del paciente.

Recientemente, Bepler y colegas reportaron que los niveles de la proteína *RRM1* in situ en los especímenes tumorales recolectados prospectivamente de un ensayo clínico randomizado fase III basado en la comunidad fueron correlacionados significativamente e inversamente con respuesta de la enfermedad a Gemcitabina o Carboplatino/Gemcitabina ($P=0.001$, $r=0.41$); es decir, la respuesta fue mejor en pacientes con niveles bajos de expresión de *RRM1*.^{62,63}

Alcances del Tratamiento

La cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia son las 3 modalidades de uso general para tratar pacientes con NSCLC. Pueden ser usadas solas o en la combinación dependiendo del estado de la enfermedad. En las secciones siguientes, se describen los ensayos clínicos que han conllevado a los tratamientos estándar.

Cirugía

Generalmente para los pacientes con enfermedad en estadio I o estadio II, la cirugía proporciona la mejor posibilidad para la curación. Sin embargo, la consulta oncológica quirúrgica torácica debe ser parte de la evaluación de cualquier paciente que es considerado para la terapia local curativa.

El plan general de tratamiento y los estudios necesarios de imágenes deben ser resueltos antes de que se inicie cualquier tratamiento que no es de emergencia. La determinación de la resectabilidad, el estadaje quirúrgico, y la resección pulmonar se debe realizar por cirujanos torácicos certificados por la junta que realiza la cirugía del cáncer de pulmón como parte prominente de su práctica. Los cirujanos torácicos deben participar activamente en discusiones y reuniones multidisciplinarias con respecto a enfermos de cáncer del pulmón (por ejemplo, clínica multidisciplinaria y/o Junta de Tumor). Los pacientes con estadio patológico II o mayor deben ser referidos a oncología médica para la evaluación. Considere la referencia al oncólogo médico para los pacientes con estadio IB y considere la referencia al oncólogo de radiación para estadio IIIA. Los retrasos del tratamiento debido a la pobre coordinación entre especialistas deben evitarse.

El procedimiento quirúrgico usado depende del grado de la enfermedad y de la reserva cardiopulmonar del paciente. La resección anatómica de rescate del pulmón (lobectomía en manga) se prefiere sobre neumonectomía, si es anatómicamente apropiado y si la resección de margen negativo puede alcanzarse; de otra forma,



la lobectomía o neumonectomía se debe hacer si es fisiológicamente factible.^{73,74} La resección (incluyendo resección en cuña) se prefiere sobre la radiación de ablación (es decir, ablación de radiofrecuencia, crioterapia, radiación estereotáctica).⁷⁴ Sin embargo, es controversial si las cirugías de rescate de pulmón (es decir, resección sublobular), tales como segmentectomía y resección en cuña, son útiles en los pacientes con función pulmonar seriamente reducida que de otra forma no son candidatos para cirugía.⁷⁴⁻⁷⁶

La American College of Surgeons Oncology Group está conduciendo un ensayo randomizado (ACOSOG Z0030) del muestreo mediastinal de ganglios linfáticos versus linfadenectomía completa durante la resección pulmonar en pacientes con enfermedad NSCLC de N0 (sin metástasis demostrable a los ganglios linfáticos regionales) o N1 (metástasis a los ganglios linfáticos en la región peribronquial ipsolateral y/o hilar, incluyendo la extensión directa). Este estudio está evaluando si la disección mediastinal completa de ganglios linfáticos da lugar a una mejor supervivencia global cuando es comparada a los resultados de los ganglios linfáticos mediastinales en el paciente que se somete a la resección para NSCLC no hilar N0 ó N1. Los resultados iniciales indican que la morbilidad no se aumenta con la linfadenectomía completa.^{77,78}

Los pacientes deben tener resección y mapeo de ganglios N1 y N2 (mapa del American Thoracic Society) con un mínimo de 3 estaciones N2 muestreadas o una disección completa de ganglios linfáticos. Observe que el IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) ha propuesto recientemente un nuevo mapa de ganglios linfáticos.⁷⁹ La disección de ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales formales está indicada para los pacientes que se someten a la resección para la enfermedad en estadio IIIA (N2). Para los pacientes que se someten a la resección sublobular, las estaciones de ganglios linfáticos apropiadas de N1 y N2 deben ser muestreadas a menos que no sean técnicamente factibles porque aumentarían substancialmente el riesgo quirúrgico.

La resección sublobular, segmentectomía (preferido) o resección en cuña, es apropiada en pacientes seleccionados: 1) aquellos que no son elegibles para la lobectomía debido a la reserva pulmonar pobre u otra comorbilidad mayor; y 2) aquellos con un ganglio periférico de 2 cm o menos con al menos uno del siguiente (histología BAC pura [categoría 2B], el ganglio tiene 50% o más aspectos de vidrio esmerilado en TAC [categoría 2B] y/o la observación radiológica confirma un tiempo de duplicación de 400 días o más [categoría 2B]). La segmentectomía (preferido) o la resección en cuña debe alcanzar márgenes parenquimales de resección 1) 2 cm o más, ó 2) el tamaño del ganglio o más.^{80,81}

La cirugía torácica asistida por vídeo (VATS) es un tratamiento quirúrgico relativamente nuevo mínimamente invasivo que se está investigando actualmente en todos los aspectos del cáncer de pulmón.^{82,83} Los estudios publicados sugieren que los VATS tienen varias ventajas sobre la toracotomía estándar (o pleurotomía).⁸⁴⁻⁸⁸ El dolor agudo y crónico asociado a los VATS es mínimo; así, este procedimiento requiere una longitud más corta de hospitalización.⁸⁹ VATS también está asociado a morbilidad y mortalidad post-quirúrgica baja, riesgo mínimo de sangrado intra-quirúrgica o recurrencia locoregional mínima.⁹⁰⁻⁹⁴

En los pacientes con NSCLC estadio I que tienen VATS con la disección de ganglios linfáticos, la tasa de supervivencia a 5 años, la supervivencia a largo plazo y la recurrencia local fueron comparables a aquellos alcanzados por resección de pulmón abierto de rutina.⁹⁵⁻⁹⁷ VATS también ha demostrado mejorar independencia de descarga en las poblaciones mayores así como en pacientes con riesgo alto.^{98,99} Los datos recientes demuestran que VATS mejora la capacidad de los pacientes de completar los regímenes de quimioterapia post-quirúrgicos.^{100,101} Basados en sus efectos favorables sobre la recuperación y la morbilidad post-quirúrgicas, VATS se incluye en las guías (vea [NSCL-B](#)) como acercamiento razonable y aceptable para los pacientes que son quirúrgicamente resecables sin contraindicaciones anatómicas o quirúrgicas siempre y cuando los



principios oncológicos y de disección estándares de cirugía torácica no sean comprometidos.

Radioterapia

Principios Generales

La radioterapia se puede usar como 1) un adjunto para los pacientes con NSCLC resecable que no tengan ninguna contraindicación para la cirugía; 2) tratamiento local primario (es decir, RT definitivo) para los pacientes con NSCLC médicamente inoperable o no resecable; y/ó 3) una modalidad paliativa importante para los pacientes con NSCLC incurable. La terminología y las abreviaturas para RT se describen en el algoritmo (vea [Tabla 1](#)). Las recomendaciones de tratamiento se deben hacer después de la consulta común y/o la discusión por un equipo multidisciplinario incluyendo oncólogos quirúrgicos, oncólogos de radiación, oncólogos médicos, pulmonólogos, patólogos, y radiólogos de diagnóstico.

Para los tumores resecaados con compromiso ganglionar mediastinal patológico (pN2) y márgenes quirúrgicos negativos, quimioterapia adyuvante (categoría 1) seguida por radioterapia post-quirúrgica se prefiere, aunque la secuencia entre la radiación y la quimioterapia en este ajuste no se haya establecido (vea [NSCL-3](#) y [NSCL-7](#)).¹⁰²⁻¹⁰⁴ Para los pacientes con márgenes negativos, la mayoría de las instituciones de NCCN administran quimioterapia/RT secuencial. Para los tumores con pN2 y márgenes de resección positivos, la quimiorradiación concurrente post-quirúrgica se recomienda si el paciente encaja médicamente.^{105,106} La radioterapia debe comenzar temprano, porque la recurrencia local es la falla más común de este grupo de pacientes.¹⁰⁷

El RT conformal con o sin quimioterapia debe ser ofrecido a los pacientes con NSCLC curable estadio I-III que son médicamente inoperables pero tienen performance status razonable y expectativa de vida.¹⁰⁸ Las técnicas de RT conformales de 3 dimensiones modernas con TAC o planeamiento de tratamiento basado en TAC/tomografía

por emisión de positrones (PET) se debe usar en todos los pacientes. El resultado y el costo del tratamiento deben considerarse. En los pacientes que reciben RT o quimiorradiación con intención curativa, las interrupciones de tratamiento o las reducciones de dosis para las toxicidades agudas manejables (es decir, esofagitis grado 3, toxicidades hematológicas) se deben minimizar por planeamiento de tratamiento conformal y cuidado de soporte agresivo. RT se puede ofrecer a los sitios primarios o a distancia como cuidado paliativo para los pacientes con estadio IV con metástasis extensas.

Para evitar toxicidad pulmonar post-quirúrgica, la quimiorradioterapia pre-quirúrgica debe evitarse si es posible, si se requiere neumonectomía.^{109,110} La cirugía en un campo que ha tenido 60 Gy es difícil, porque los puntos de referencia desaparecen con altas dosis de radiación. Por tanto, los cirujanos son a menudo cuidadosos con respecto a la resección en las áreas las cuales han recibido previamente dosis de RT de más de 45 Gy, especialmente en pacientes que han recibido dosis de RT de más de 60 Gy (es decir, los pacientes que han recibido quimiorradiación concurrente definitiva). Por lo tanto, la dosis de radiación debe considerarse cuidadosamente si los pacientes podrían ser elegibles para cirugía. La radioterapia debe continuar a la dosis definitiva sin interrupción si el paciente no es un candidato quirúrgico.

Limitaciones de Dosis, Volumen y Tejido Normal para RT Fraccionado Convencionalmente

Las recomendaciones de dosis para RT definitivo y paliativo se resumen en el algoritmo (vea [Tabla 2](#)). La corrección de la heterogeneidad del tejido se debe usar en el planeamiento del tratamiento con RT para todos los pacientes. Preoperatoriamente, una dosis de 45-50 Gy en un tamaño de fracción de 1.8 a 2 Gy es a menudo recomendada.¹¹¹ Las dosis mayores a 50 Gy en el ajuste preoperatorio se han reportado por ser seguros y alcanzaron resultados favorables de supervivencia;¹¹²⁻¹¹⁴ sin embargo, esto se debe realizar sólo con un equipo experimentado.



La dosis de RT postoperatoria se debe basar en el estado de los márgenes. Después de la cirugía, la tolerancia del pulmón al RT es notablemente más pequeña que para los pacientes con pulmones intactos. Se debe hacer todo lo posible para reducir al mínimo la dosis de RT [postoperatoria]. Aunque las limitaciones del volumen de dosis para pulmones normales sean una guía útil, las restricciones más conservadoras se deben usar para RT postoperatorio (vea [Tabla 3](#)). Para RT definitivo, la dosis comúnmente prescrita es 60-70 Gy.¹¹⁵ Una dosis de 74 Gy o más fue asociada a una mejor sobrevida en los pacientes tratados con radiación sola o con quimioterapia secuencial seguida por radiación en un estudio retrospectivo.¹¹⁶ La dosis de radiación es un factor significativo para la sobrevida global en pacientes con estadio I-II después de la radiación sola¹¹⁷ o con enfermedad en estadio III tratados con quimiorradiación concurrente.¹¹⁸ Cuando la radiación se da simultáneamente con la quimioterapia, una dosis de hasta 74 Gy se puede administrar con seguridad,¹¹⁹⁻¹²¹ si la dosis a las estructuras normales se limita estrictamente (vea [Tabla 3](#)). El rol de la radiación en dosis alta con quimioterapia concurrente se está probando actualmente en un ensayo fase III (RTOG 0617) randomizado.

Para considerar el volumen del tratamiento, el volumen blanco de planificación (PTV) se debe definir por las guías ICRU-62 (Reporte 62 de International Commission on Radiation Units and Measurements), basada en el volumen macroscópico del tumor (GTV), más los márgenes del volumen blanco clínico (CTV) para enfermedades microscópicas, márgenes internos de volumen blanco (ITV) para el movimiento blanco y márgenes para errores de ajuste diario.¹²² GTV se debe confinar a los tumores visibles (incluye enfermedades primarias y ganglionares) en TAC o PET-CT.

En los pacientes que reciben radioterapia postoperatoria, CTV debe consistir en el stump bronquial y las estaciones de ganglios linfáticos de drenaje de alto riesgo.¹²³ Con respecto a CTV de las regiones ganglionares, la irradiación ganglionar electiva (ENI) sigue siendo

controversial¹²⁴ y se debe individualizar basado en el volumen del tumor, parámetros dosimétricos de estructuras normales adyacentes y condiciones de comorbilidad. La radiación de campo comprometida a la dosis alta sin ENI ha mostrado permitir radiación de una dosis más alta con toxicidad aceptable y riesgo bajo de recurrencia aislada ganglionar.^{115,116,125-128}

Es esencial evaluar el histograma de volumen de dosis (DVH) de las estructuras críticas y limitar las dosis a la médula espinal, pulmones, corazón, esófago y plexo braquial para reducir al mínimo la toxicidad normal del tejido (vea [Tabla 3](#)). Estos límites son en gran parte empíricos.¹²⁹⁻¹³⁶ Para los pacientes que reciben RT postoperatorio, los parámetros más estrictos de DVH se deben considerar para el pulmón. El límite exacto es desconocido para los casos de lobectomía; la dosis media del pulmón se debe limitar a menos de 8.5 Gy en pacientes con neumonectomía.

Simulación, Planeamiento y Administración de Radiación

El planeamiento del tratamiento se debe basar en las exploraciones TAC obtenidas en la posición del tratamiento. El contraste EV se debe usar para una mejor delineación del blanco siempre que sea posible, especialmente en pacientes con tumores centrales o con enfermedades ganglionares. PET/CT es preferible en casos con atelectasia significativa y cuando se contraindica el contraste EV. PET-CT puede mejorar significativamente la exactitud del blanco.¹³⁷

En pacientes que reciben quimioterapia de inducción, las tentativas se deben hacer para obtener un planeamiento TAC inicial antes de la quimioterapia de inducción. Si es factible, los campos de radiación inicial deben cubrir el volumen del tumor pre-quimioterapia y los campos de cono invertido deben cubrir el volumen del tumor post-quimioterapia. Sin embargo, en pacientes con función pulmonar comprometida o volumen del tumor inicial grande, el volumen de post-quimioterapia se puede usar para evitar la toxicidad pulmonar excesiva. La energía del haz de fotones se debe individualizar basada



en la localización anatómica de los tumores y de los ángulos de haz. La energía del haz de fotones entre 4 a 10 MV se recomienda generalmente para haces que pasan a través del tejido pulmonar de baja densidad antes de entrar en el tumor. Para los tumores mediastinales grandes o tumores unidos a la pared del tórax, energías de 15 MV ó 18 MV se pueden considerar para un arreglo de dosis más óptimo.

En ciertas situaciones cuando un gran volumen del pulmón normal se está irradiando o cuando los tumores se localizan cerca de las estructuras críticas (es decir, médula espinal), la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) se puede considerar para que la radiación de dosis alta evite la sobredosis a los tejidos normales. Un riesgo significativamente más bajo de neumonitis por radiación y la sobrevida global mejorada se han observado al usar IMRT comparado al RT conformal 3D para el cáncer de pulmón.¹³⁸

Cuando se usa IMRT, debe seguirse la guía de IMRT del National Cancer Institute (NCI) (http://www.rtog.org/pdf_document/NCI_IMRT_Guidelines_2006.pdf). Bajo protocolos estrictamente definidos, la terapia de protones puede permitirse.¹³⁹⁻¹⁴³ Cuando se usan IMRT y terapia de protones, la guía de imágenes diaria en la administración se debe usar para garantizar la calidad. El uso de modalidad de RT guiado por imágenes (IGRT) se debe basar en experiencia institucional y en la exactitud del tratamiento.

Siempre que sea factible, el movimiento respiratorio debe manejarse. Los métodos aceptables para explicar el movimiento del tumor, de acuerdo a las guías del AAPM Task Group 76, incluyen: 1) métodos que abarcan el movimiento tales como exploración TAC lenta, TAC sosteniendo la respiración, TAC de cuatro dimensiones (4D) correlacionada con el movimiento respiratorio; 2) métodos de bloqueo respiratorio utilizando una señal de la respiración externa o utilizando marcadores fiduciales internos; 3) métodos para retener la respiración por inspirar profundo y retener la respiración, sistema de control activo

de la respiración (ABC), auto-retención de la respiración sin monitoreo respiratorio; 4) respiración baja forzada con compresión abdominal; y 5) métodos de rastreo del tumor en tiempo real.¹⁴⁴

Radioterapia Corporal Estereotáctico (SBRT)

En pacientes con NSCLC en estadio I, SBRT proporciona una sobrevida a 5 años estadísticamente significativamente más alta que RT conformal 3D.¹⁴⁵ SBRT se puede considerar para pacientes inoperables en estadio I con lesiones periféricas de ganglios negativos (vea [Figura 1](#)) que son menores a 5 cm en dimensión máxima¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ o para metástasis pulmonar limitada.^{151,152} SBRT se puede también usar para metástasis cerebral (vea [NSCL-11](#) y sección en la "irradiación del cerebro entero y SBRT").¹⁵³⁻¹⁵⁷ Las decisiones sobre recomendar SBRT se deben basar en la discusión multidisciplinaria.

Los regímenes de fraccionamiento de SBRT para los tumores de pulmón se extienden a partir de una sola fracción,¹⁵⁸ a 3 fracciones,^{149,150} a 4 fracciones¹⁵⁹ y a 5 fracciones^{160,161} (vea [Tabla 4](#)). Aunque el número óptimo de fracciones se pueda estimar basado en el tamaño de tumor y la dosis total,¹⁶² una dosis equivalente biológica acumulada (BED) de 100 Gy o más se asocia a una mejor sobrevida.¹⁶³ El ensayo RTOG 0915 actualmente está comparando los resultados entre una sola fracción y 4 fracciones. Las reglas del volumen de dosis de SBRT para el tejido normal deben seguirse estrictamente (vea [Tabla 5](#)).

Ablación Por Radiofrecuencia

Los estudios sugieren que la ablación por radiofrecuencia (RFA) puede ser una opción para los pacientes con ganglios negativos que rechazan la cirugía o no pueden tolerar la cirugía debido al PS pobre, riesgo cardiovascular significativo, función pulmonar pobre y/o comorbilidades. Los candidatos óptimos para RFA incluyen pacientes con una lesión periférica aislada menor a 3 cm; la RFA se puede usar para el tejido previamente irradiado y para paliación.¹⁶⁴ Un estudio reciente con RFA en 33 pacientes con NSCLC rindió sobrevida global de 70% (95% CI, 51%-83%) a 1 año y 48% (30%-65%) a 2 años. Los pacientes con NSCLC en



estadio I (n=13) tuvieron una sobrevida global a 2 años de 75% (45%-92%).¹⁶⁵

RT y SBRT de Cerebro Completo

Muchos pacientes con NSCLC tienen metástasis cerebral (30%-50%), que afecta substancialmente su calidad de vida.¹⁶⁶ La cirugía seguida por RT cerebral entero o sin SBRT es una opción razonable para los pacientes selectos con una sola metástasis cerebral.^{167,168} Los pacientes con una sola metástasis cerebral que no pueden tolerar o se rehusan a la cirugía pueden tratarse con RT y/o SBRT de cerebro entero.¹⁶⁶ Las decisiones sobre si recomendar la cirugía, irradiación de cerebro entero, SBRT o terapia de modalidad combinada para las metástasis cerebral se deben basar en la discusión multidisciplinaria, pesando el beneficio potencial sobre el riesgo para cada paciente individual.

Hubo preocupación de que el RT de cerebro entero afecte adversamente a la neurocognición. Sin embargo, un estudio en 208 pacientes con metástasis cerebral encontró que los pacientes que respondieron (con encogimiento de tumor) después de radiación completa del cerebro hubo mejorado la función neurocognitiva y que la progresión del tumor afecta la neurocognición más que la radiación de cerebro entero.¹⁶⁹ En 132 pacientes con 1-4 metástasis cerebrales que recibieron SBRT con o sin RT de cerebro entero, la sobrevida fue similar en ambos grupos.¹⁵⁵ En un subconjunto de 92 de estos pacientes que recibieron SBRT con o sin RT de cerebro entero, controlar el tumor cerebral con terapia combinada fue más importante para estabilizar la función neurocognitiva.¹⁷⁰ Sin embargo, un estudio en 58 pacientes encontró que los pacientes que recibieron SBRT más radiación de cerebro entero tuvieron pocas recurrencias de CNS pero tuvieron peor neurocognición en comparación con los pacientes que recibieron SBRT solo.¹⁵³

El papel de la irradiación craneal profiláctica (PCI) es controversial. Aunque se cerrará temprano debido al pobre reclutamiento, un ensayo reciente (RTOG 0214) de PCI para pacientes con NSCLC en estadio

III demostró que la incidencia de metástasis cerebral fue disminuida en los pacientes que recibieron PCI (18% versus 7.7%) aunque la sobrevida global no haya mejorado.¹⁷¹ La dosis y el fraccionamiento del PCI es el mismo al usado para el cáncer de pulmón de células pequeñas (25 Gy en 10 fracciones durante 2 semanas) (vea [Guías Para Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas](#)).¹⁷²

Terapia de Modalidad Combinada

Según lo mencionado previamente, la cirugía provee la mejor posibilidad de cura para los pacientes con enfermedad en estadio I o estadio II que son médicamente aptos y pueden tolerar la cirugía. En pacientes con NSCLC totalmente resecaado, la quimioterapia adyuvante ha mostrado mejorar la sobrevida en pacientes con enfermedad en estadio temprano.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Actualmente, la quimiorradiación concurrente parece superior a la terapia secuencial para los pacientes con enfermedad no resecaable en estadio III.^{119,176} La cirugía se hace raramente para los pacientes con enfermedad en estadio IV. Para los pacientes con enfermedad en estadio IV que tienen un buen PS, la quimioterapia basada en Platino es beneficiosa.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰

Cirugía Seguida por Quimioterapia

El Ensayo Adyuvante Internacional de Cáncer de Pulmón (IALT) reportó un beneficio estadísticamente significativo de sobrevida con terapia adyuvante basada en Cisplatino en pacientes con NSCLC totalmente resecaado en estadio I, II o III.¹⁷³ El estudio incluyó a 1867 pacientes con cáncer de pulmón quirúrgicamente resecaado que fueron randomizados a quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino o a observación, con una mediana de duración del seguimiento de 56 meses. Una tasa de sobrevida significativamente más alta (44.5% versus 40.4% a 5 años; hazard ratio para muerte, 0.86; intervalo de confiabilidad del 95% [CI], 0.76 a 0.98; $P < .03$) y tasa de sobrevida libre de enfermedad (39.4% contra 34.3% a 5 años; hazard ratio, 0.83; 95% CI, 0.74 a 0.94; $P < .003$) fueron observados para los pacientes asignados a la quimioterapia en comparación con la observación. Los



datos de IALT sugieren que la quimioterapia adyuvante basada en Cisplatino mejora la sobrevida a 5 años después del tratamiento en pacientes con NSCLC totalmente reseca. Los datos recientes de IALT encontraron que después de 7.5 años de seguimiento, hubo más muertes en el grupo con quimioterapia y que el beneficio de la quimioterapia disminuyó en el tiempo.^{181,182} Sin embargo, los datos demuestran que la quimioterapia adyuvante previene recurrencias.

El ensayo del NCIC CTG JBR.10 y el ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) compararon la efectividad de Vinorelbina adyuvante más Cisplatino versus la observación en NSCLC en estadio temprano. En el ensayo JBR.10, se randomizaron 482 pacientes con NSCLC (PS de ECOG de 0-1) completamente reseca estadio IB (T2, N0) o estadio II (T1, N1 ó T2, N1) a Vinorelbina más Cisplatino (242 pacientes) o a observación (240 pacientes).¹⁷⁴ La mediana de edad fue 61 años en ambos grupos. La quimioterapia no fue excesivamente tóxica. La quimioterapia adyuvante prolongó significativamente la sobrevida global (94 versus 73 meses, hazard ratio para muerte, 0.69, $P=.04$) y la sobrevida libre de recurrencia (no alcanzada versus 46.7 meses, hazard ratio para recurrencia, 0.60; $P<.001$) en comparación con sólo la observación. Las tasas de sobrevida a 5 años fueron 69% y 54%, respectivamente ($P=.03$).

Sin embargo, los datos actualizados recientes de JBR.10 después de 9 años de seguimiento muestran que en comparación con la observación sola, la quimioterapia adyuvante es beneficiosa para los pacientes en estadio II pero no para el estadio IB.¹⁸³ En los pacientes en estadio II que reciben quimioterapia adyuvante, mediana de sobrevida es 6.8 versus 3.6 años en aquellos que sólo fueron observados. De la observación, los pacientes que recibieron quimioterapia no tuvieron una tasa de mortalidad creciente. Las guías del NCCN han sido revisadas eliminando ciertas opciones de quimioterapia para la enfermedad en estadio temprano (vea

[ACTUALIZACIONES](#)).

En el ensayo ANITA, se asignaron por randomización 840 pacientes (mediana de edad, 59 años) con NSCLC en estadio IB (T2, N0), II o IIIA a Vinorelbina adyuvante más Cisplatino u observación.¹⁷⁵ Las toxicidades grado 3/4 fueron manejables en el grupo con quimioterapia; sin embargo, se reportaron 7 muertes tóxicas. Después de la mediana de seguimiento de 76 meses, la mediana de sobrevida fue 65.7 meses en el grupo con quimioterapia y 43.7 meses en el grupo de observación.¹⁷⁵ La quimioterapia adyuvante mejoró significativamente la sobrevida global a cinco años en pacientes con enfermedad totalmente reseca en estadio II y IIIA, aunque no se observara ningún beneficio en el estadio I. Algunos clínicos consideran Vinorelbina/Cisplatino como el régimen preferido para NSCLC en estadio temprano totalmente reseca basados en el número de ensayos y la cantidad de uso.

Un metaanálisis reciente en 4584 pacientes (Evaluación de Cisplatino adyuvante de Pulmón) encontró que la quimioterapia basada en Cisplatino postoperatorio aumentó la sobrevida en 5 años (beneficio absoluto de 5.4%); no hubo diferencia entre los regímenes de quimioterapia (Vinorelbina, Etopósido, otros).¹⁸⁴ El beneficio fue mayor en pacientes con enfermedad en estadio II y III y buen performance status.

El ensayo CALGB 9633 evaluó Paclitaxel y Carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón T2, N0, M0, en estadio IB;¹⁸⁵ resultados actualizados han sido reportados.^{186,187} En este ensayo, se randomizaron 344 pacientes (34-81 años) a Paclitaxel y Carboplatino o a observación en el plazo de 4-8 semanas de resección con una mediana de duración del seguimiento de 54 meses. La quimioterapia adyuvante fue bien tolerada sin muertes tóxicas relacionadas a la quimioterapia. La sobrevida global a 4 años no fue significativamente diferente, aunque la sobrevida a 3 años fue significativa (79% versus 70%, $P=.045$).^{186,187} Los resultados originales de CALGB sugirieron que el régimen con Paclitaxel y Carboplatino mejorará la sobrevida en pacientes con enfermedad en estadio I; sin embargo, los resultados



actualizados no mostraron sobrevida mejorada (aunque un análisis del subconjunto demostró un beneficio para los tumores mayores a 4 cm). Así, el régimen de Carboplatino/Paclitaxel se recomienda sólo si los pacientes no pueden tolerar Cisplatino (vea [NSCL-D](#)).¹⁸⁸

Quimiorradiación

Las controversias principales en NSCLC se relacionan con el manejo de pacientes con enfermedad en estadio IIIA. Las 3 modalidades de tratamiento—resección quirúrgica, quimioterapia y radiación—pueden usarse para tratar enfermedad en estadio III. El debate en curso se centra en qué modalidades usar y en qué secuencia.¹⁸⁹⁻¹⁹³ Para los pacientes con enfermedad no resecable en estadio IIIA o en estadio IIIB, la terapia de modalidad combinada (quimiorradiación) es superior a la radiación sola.^{189,190,192,193} Sin embargo, la quimiorradiación concurrente parece ser superior a la terapia secuencial.^{119,176} La quimiorradiación concurrente tiene una tasa más alta de esofagitis grado 3 ó 4 que la terapia secuencial. Para los pacientes con márgenes negativos, la mayoría de las instituciones del NCCN dan quimioterapia secuencial seguida por RT; para los pacientes con márgenes positivos, la mayoría de las instituciones del NCCN dan quimio/RT concurrente con (o sin) quimioterapia. La selección de pacientes no sólo afecta la respuesta a la terapia sino también cuán bien el paciente tolera la terapia.

Los regímenes concurrentes de quimiorradiación usados para el tratamiento inicial incluyen Cisplatino/Etopósido (de preferencia), Cisplatino/Vinblastina (de preferencia), y Carboplatino/Paclitaxel (categoría 2B) (vea [NSCL-E](#)).^{119,194,195} Otros regímenes concurrentes se pueden también usar, por ejemplo Cisplatino con Gemcitabina, Paclitaxel, o Vinorelbina.¹⁹⁶

Un ensayo fase II de SWOG (9504) evaluó la quimiorradiación concurrente (usando Cisplatino/Etopósido) seguido por Docetaxel de consolidación en 83 pacientes con NSCLC no resecable en estadio IIIB.¹⁹⁷ Los resultados de SWOG 9504 ha mostrado una mediana de sobrevida de 26 meses y una tasa de sobrevida a 5 años de 29%.¹⁹⁸

Sin embargo, de resultados de un ensayo fase III en pacientes con NSCLC no resecable en estadio III que evalúa Docetaxel de consolidación después de que Cisplatino/Etopósido con quimiorradiación concurrente no mostrara mejorar la sobrevida con Docetaxel pero si demostrara toxicidad creciente.^{199,200} El ensayo controlado randomizado en 203 pacientes con NSCLC no resecable en estadio IIIA o IIIB evaluó la quimioterapia de inducción seguida por radioterapia sola o quimiorradiación usando Paclitaxel; la mediana de sobrevida fue 14.1 meses versus 18.7 meses ($P=.091$), respectivamente.²⁰¹

Quimioterapia

Para la enfermedad diseminada (estadio IV) en pacientes selectos con una metástasis solitaria, especialmente una metástasis cerebral, la resección quirúrgica de metástasis puede mejorar la sobrevida.²⁰² La resección quirúrgica de una metástasis solitaria situada en sitios con excepción de cerebro sigue siendo controversial.

Los pacientes con enfermedad en estadio IV que tienen un buen PS, se benefician de la quimioterapia, usualmente con un régimen basado en Platino.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Muchos fármacos son activos contra NSCLC estadio IV. Estos fármacos incluyen taxanos (Paclitaxel, Docetaxel), Vinorelbina, Etopósido, Pemetrexed, análogos de Camptotecina (Irinotecan) y Gemcitabina (vea [NSCL-F](#)). Las combinaciones usando muchos de estos fármacos producen tasas de sobrevida a 1 año de 30% a 40% y son superiores a los agentes únicos. Los regímenes incluyen Carboplatino/Paclitaxel, Cisplatino/Paclitaxel, Cisplatino/Vinorelbina, Gemcitabina/Cisplatino, Cisplatino/Pemetrexed y Docetaxel/Cisplatino.^{188,203-206} Los ensayos randomizados fase III han mostrado que muchas de las combinaciones de doblete de Platino son similares para las tasas de respuesta objetiva y sobrevida.^{207,208} Los regímenes de doblete de Platino difieren levemente por la toxicidad, conveniencia y costos; por tanto, los clínicos pueden individualizar la terapia para sus pacientes. A pesar del desarrollo de los nuevos regímenes de quimioterapia, el pronóstico para el cáncer de pulmón inoperable avanzado sigue siendo pobre. Otros regímenes basados en Carboplatino incluyen Gemcitabina/Carboplatino, Docetaxel/



Carboplatino;^{203,209,210} Gemcitabina/Docetaxel es otra opción.²¹¹

Observe que Paclitaxel unido a albúmina puede ser substituido por Paclitaxel o Docetaxel 1) para los pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad después de recibir Paclitaxel o Docetaxel a pesar de la premedicación, ó 2) para los pacientes en quienes las premedicaciones estándares (es decir, dexametasona, bloqueadores H2, bloqueadores H1) se contraíndican.^{212,213}

Las terapias dirigidas específicas se han desarrollado para el tratamiento de cáncer de pulmón avanzado.^{214,215} Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Erlotinib es una molécula pequeña inhibitoria del EGFR. Cetuximab es un anticuerpo monoclonal cuyo blanco es EGFR.

En el 2006, la FDA aprobó Bevacizumab para los pacientes con NSCLC de células no escamosas no resecable, localmente avanzado, recurrente o metastático. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) recomienda Bevacizumab conjuntamente con Paclitaxel y Carboplatino para los pacientes selectos con NSCLC de células no escamosas avanzado basado en los resultados de los ensayos clínicos fase II-III (ECOG 4599).²¹⁶ Para recibir el tratamiento con Bevacizumab y quimioterapia, los pacientes deben cumplir los siguientes criterios: NSCLC de células no escamosas y ninguna historia de hemoptisis. Cualquier régimen con un riesgo alto para trombocitopenia—y, por lo tanto, posible sangrado—se debe usar con precaución cuando está combinado con Bevacizumab.

Erlotinib fue aprobado por la FDA en el 2004 para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastático después de falla de al menos uno previo al régimen de quimioterapia. Sin embargo, Erlotinib se puede también administrar como terapia de primera línea en pacientes con NSCLC avanzado o metastático que han tenido mutación de EGFR o la amplificación activa del gen (vea [NSCL-13](#)).^{31, 217-219}

Un ensayo randomizado fase III grande (FLEX) evaluó recientemente Cisplatino/Vinorelbina con o sin Cetuximab para los pacientes con NSCLC avanzado (mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad en estadio IV).²²⁰ Agregar Cetuximab aumentó ligeramente la supervivencia global (11.3 versus 10.1 meses, $P = .04$).

Terapia de Mantenimiento

La terapia de mantenimiento se puede administrar después de 4-6 ciclos de quimioterapia para los pacientes con respuesta del tumor o enfermedad estable que no han progresado. *El mantenimiento de continuación* se refiere al uso de por lo menos uno de los agentes dados en la primera línea. *El mantenimiento de cambio* se refiere a la iniciación de un agente diferente, no incluido como parte de régimen de primera línea.

Para la terapia de mantenimiento de continuación, los agentes biológicos (que fueron dados inicialmente en conjunto con la quimioterapia convencional) deben ser continuados hasta evidencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, según el diseño de los ensayos clínicos que llevaron a su aprobación. Bevacizumab (categoría 1) se puede continuar más allá de 4-6 ciclos de la terapia inicial (es decir, quimioterapia de doblete de Platino dada con Bevacizumab).^{216,221} Además, Cetuximab (categoría 1) se puede continuar más allá de 4-6 ciclos de la terapia inicial (es decir, terapia con Cisplatino, Vinorelbina y Cetuximab).²²⁰ Pemetrexed (categoría 2B) puede también ser administrado como terapia de mantenimiento de continuación.²²¹ No hay ningún ensayo randomizado que apoya el mantenimiento de continuación de agentes citotóxicos convencionales más allá de 4-6 ciclos de terapia.

Para el cambio de terapia de mantenimiento, 2 estudios recientes han mostrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global con la iniciación de Pemetrexed o Erlotinib después de quimioterapia de primera línea (4-6 ciclos) en pacientes sin progresión de enfermedad.^{222,223} Pemetrexed (categoría 2B) se puede



iniciar después de 4-6 ciclos de quimioterapia de doblete de Platino de primera línea, en pacientes con histologías con excepción del carcinoma de células escamosas.²²² Erlotinib (categoría 2B) o Docetaxel (categoría 3) se puede iniciar después de 4-6 ciclos de quimioterapia de doblete de Platino de primera línea.²²³

Evaluación Clínica Inicial

Las guías del NCCN comienzan con un paciente quien ya tiene un diagnóstico patológico de NSCLC (vea [NSCL-1](#)). El estadio clínico se determina inicialmente de la historia de la enfermedad (es decir, tos, disnea, dolor de pecho, pérdida de peso) y el examen físico junto con una batería limitada de pruebas, incluyendo una revisión patológica (vea [NSCL-A](#)), CT de tórax (incluyendo abdomen superior y las glándulas suprarrenales), un hemograma completo (CBC) y un conteo de plaquetas, y perfil químico. El Panel también recomienda que el asesoramiento para dejar de fumar esté puesto a disposición de los pacientes (<http://www.smokefree.gov/expert.aspx>). Basado en la evaluación inicial, el estadio clínico se determina y se asigna a una de las vías que son definidos por el estadio, la subdivisión específica del estadio particular y la localización del tumor.

Evaluación de Pre-Tratamiento Adicional

Mediastinoscopia

Según lo notado previamente, la evaluación de ganglios mediastinales es un paso clave en el estadaje futuro del paciente. Aunque las PET/CT scans se puedan usar como evaluación inicial de los ganglios hiliares y mediastinales (es decir, presencia de N1, N2 ó N3, que son determinantes clave de la enfermedad en estadio II y estadio III), las exploraciones TAC han tenido limitaciones para evaluar el grado de implicación de los ganglios linfáticos en el cáncer de pulmón.²²⁴⁻²²⁶

La mediastinoscopia es el gold standard para evaluar ganglios linfáticos mediastinales. Así, la mediastinoscopia es promovida como parte de la evaluación inicial, particularmente si los resultados de las

imágenes no son concluyentes y la probabilidad del compromiso mediastinal es alta (basado en tamaño y localización de tumor). Por tanto, la mediastinoscopia es apropiada para los pacientes con lesiones T2-T3 incluso si el PET/CT scan no sugiere el compromiso de los ganglios mediastinales. La mediastinoscopia puede también ser apropiada para confirmar el compromiso de ganglios mediastinales en pacientes con un PET/CT scan positivo. En contraste, debido a la probabilidad baja previa del compromiso de los ganglios linfáticos en pacientes con lesiones periféricas T1ab, N0,²²⁷ algunas instituciones del NCCN no usan mediastinoscopia de rutina en estos pacientes (categoría 2B). Sin embargo, en pacientes con lesiones T2a periféricas, T1ab centrales o T2 con PET/CT scans negativas, el riesgo de compromiso de ganglios linfáticos mediastinales es más alto y se recomienda la mediastinoscopia (vea [NSCL-2](#)).

Dillemans y colegas han reportado una estrategia de mediastinoscopia selectiva, procediendo derecho a la toracotomía sin mediastinoscopia para tumores periféricos T1 sin ganglios linfáticos mediastinales agrandados en TAC preoperatorio.²²⁸ Esta estrategia resultó en una incidencia del 16% de ganglios N2 positivos descubiertos sólo a la hora de la toracotomía. Para identificar enfermedad N2, la exploración TAC de tórax tuvo tasas de sensibilidad y especificidad de 69% y 71%, respectivamente. Sin embargo, usar exploración TAC de tórax más mediastinoscopia fue significativamente más exacto (89% versus 71%) que usando la exploración TAC de tórax solo para identificar enfermedad N2. Cuando se usa las exploraciones TAC, la positividad de ganglios se basa en el tamaño de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, la exploración TAC no verá las pequeñas metástasis que no resultarán en el crecimiento de los ganglios. Para resolver este tema, Arita y colegas específicamente examinaron las metástasis de cáncer de pulmón de los ganglios linfáticos mediastinales de tamaño normal en 90 pacientes y encontraron una incidencia de 16% de exploraciones TAC de tórax falso negativas con identificación histológica de enfermedad oculta N2 ó N3.²²⁹

La broncoscopia se usa en diagnóstico y estadaje local de las lesiones centrales y periféricas del pulmón y se recomienda para la evaluación del tratamiento previo de los tumores en estadio I, estadio II y estadio



IIIA. Sin embargo, en los pacientes que presentan un ganglio pulmonar solitario donde la sospecha de malignidad es alta, la resección quirúrgica sin pruebas invasivas previas puede ser razonable.

Otros Estudios de Imágenes

Según lo mencionado previamente, las exploraciones TAC tienen limitaciones conocidas para evaluar el grado de compromiso de ganglios linfáticos en cáncer de pulmón.²²⁴ Las exploraciones PET se han usado para ayudar a evaluar el grado de la enfermedad y proporcionar un estadaje más exacto. El panel de las guías del NCCN revisó el funcionamiento diagnóstico de las exploraciones TAC y PET. Los miembros del panel evaluaron los estudios que examinaron la sensibilidad y la especificidad de las exploraciones de TAC de tórax para el estadaje de ganglios linfáticos mediastinales.²³⁰ Dependiendo del escenario clínico, se reportó una sensibilidad de 40% a 65% y una especificidad de 45% a 90%. Seely y compañeros reportaron el número de ganglios linfáticos mediastinales descubiertos en la mediastinoscopia de rutina y la exploración TAC de tórax en pacientes con tumores más favorables (es decir, cáncer T1).²³¹ Este estudio reveló una incidencia de 21% en identificar ganglios N2 ó N3 en los pacientes que clínicamente parecen tener tumores en estadio IA. El valor predictivo positivo de la exploración TAC de tórax fue sólo 43% por paciente y el valor predictivo negativo fue 92%.

Debido a que detectan la fisiología del tumor, en comparación con la anatomía, las exploraciones PET pueden ser más sensibles que las exploraciones TAC. Por otra parte, si la neumonitis post-obstruccionista está presente, hay poca correlación entre el tamaño de los ganglios linfáticos mediastinales y el compromiso del tumor.²³² Chin y colegas encontraron que PET, cuando se usa para estadificar ganglios mediastinales, fue 78% sensible y 81% específico con un valor predictivo negativo de 89%.²³³ Kernstine y compañeros compararon la exploración PET y la exploración TAC para identificar la enfermedad N2 y N3 en NSCLC.^{234,235} Se descubrió que la exploración PET fue

más sensible que la exploración TAC en la identificación de la enfermedad de ganglios linfáticos mediastinales (70% versus 65%). PET/CT ha mostrado ser útil en re-estadificar pacientes después de la terapia adyuvante.^{236,237}

El panel del NCCN cree que las exploraciones PET pueden desempeñar un rol en la evaluación y el estadaje más exacto del NSCLC, por ejemplo, en la identificación de enfermedades de estadio I (T1-2, N0 periféricos y centrales), estadio II, estadio III y estadio IV.^{238,239} Sin embargo, PET/CT es aún más sensible y ahora es recomendado por el NCCN.²⁴⁰⁻²⁴² Cuando los pacientes con enfermedad en estadio temprano son estadificados de manera precisa usando PET/CT, se evita la cirugía inadecuada.²⁴⁰ Sin embargo, los resultados de los PET/CT scans positivos necesitan confirmación patológica u otra radiológica (por ejemplo, RMN ósea). Si el PET/CT scan es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica. Como es que las exploraciones PET/CT encajarán de manera precisa en el estadaje general y observación de NSCLC se volverá más clara en el momento en que estudios nuevos maduren.

La aspiración endoscópica de aguja fina guiada por ultrasonido transesofageal (EUS-FNA) y aspiración transbronquial endobronquial de aguja guiada por ultrasonido (EBUS-TBNA) han probado ser útiles para estadificar los pacientes o para diagnosticar lesiones mediastinales; estas técnicas se pueden usar en vez de los procedimientos invasivos de estadaje.²⁴³ En comparación con TAC y PET, EBUS-TBNA tiene una sensibilidad y especificidad altas para estadificar los ganglios linfáticos mediastinales e hilares en pacientes con cáncer de pulmón.²⁴⁴

No se recomiendan el uso de rutina de las imágenes de resonancia magnética (RMN) para eliminar metástasis cerebrales asintomáticas y gammagrafías óseas para excluir metástasis ósea. RMN cerebral se recomienda para los pacientes con enfermedades en estadio II, estadio III y estadio IV para eliminar enfermedad metastásica si la terapia agresiva de modalidad combinada está siendo considerada.²⁴⁵



Terapia Inicial

Enfermedad en Estadio I, Estadio IIA y Estadio IIB (T1-2, N1)

Se recomienda fuertemente que la determinación de reseabilidad del tumor sea hecha por cirujanos torácicos certificados por la junta que realizan cirugía de cáncer de pulmón como parte prominente de su práctica. Los principios de terapia quirúrgica son enlistados en [NSCL-B](#).

Dependiendo del grado y del tipo de co-morbilidad presente, los pacientes con estadio I o un subconjunto de tumores en estadio II (T1-2, N1) son generalmente candidatos a la resección quirúrgica y al mapeo de ganglios mediastinales. A veces, los ganglios mediastinales positivos (N2) se descubren en la cirugía; en este ajuste, se debe realizar una evaluación adicional del estadaje y la reseabilidad del tumor, y por consiguiente el tratamiento (es decir, inclusión de disección de ganglios linfáticos mediastinales) se debe modificar. Por lo tanto, los algoritmos incluyen 2 vías diferentes para enfermedad T1-3, N2: 1) enfermedad T1-3, N2 descubierta inesperadamente en la exploración quirúrgica (vea [NSCL-3](#)); y 2) enfermedad T1-3, N2 confirmada antes de la toracotomía (vea [NSCL-6](#)). En el segundo caso, un RMN cerebral inicial y el PET/CT scan (si no se hecho previamente) se recomiendan para eliminar la enfermedad metastática.

Enfermedad en Estadio IIB (T3, N0), Estadio IIIA y Estadio IIIB

Para los pacientes con tumores en estadios clínicos IIB (T3, N0) y IIIA que tienen diversas opciones de tratamiento (cirugía, RT o quimioterapia), debe realizarse una evaluación multidisciplinaria. Para los subconjuntos de tumores en estadio IIB (T3, N0) y estadio IIIA (T3-4, N1), las opciones de tratamiento se organizan según la localización del tumor (es decir, el surco superior, pared de pecho, y vía aérea o mediastino próximo). Para cada localización, se hace una determinación con respecto a la reseabilidad quirúrgica.

Para pacientes con tumores reseables (T3 invasión, N0-1) en el surco superior, el panel sugiere la terapia concurrente de quimiorradiación seguida por resección quirúrgica y quimioterapia (vea [NSCL-5](#)). Los principios de RT y quimioterapia son mencionados en [NSCL-C](#) y [NSCL-D](#), respectivamente. Para los pacientes con márgenes negativos, la mayoría de las instituciones del NCCN administran quimioterapia y radiación secuenciales (es decir, quimioterapia seguida por RT); para los pacientes con márgenes positivos, la mayoría de las instituciones del NCCN administran quimiorradiación concurrente con (o sin) quimioterapia. Los pacientes con tumores marginalmente reseables del surco superior deben someterse a quimiorradiación concurrente antes de la re-evaluación quirúrgica. Para los pacientes con tumores no reseables (T4 extensión, N0-1) en el surco superior, se recomienda RT definitivo con quimioterapia (es decir, quimiorradiación concurrente definitivo).

En tumores de surco superior, entre los pacientes tratados con cirugía y radioterapia postoperatoria con o sin quimioterapia concurrente, la tasa de sobrevida global a cinco años ha sido aproximadamente 40%.²⁴⁶ La quimiorradiación neoadyuvante concurrente seguida por la resección quirúrgica de un tumor de surco superior ha demostrado sobrevida a 2 años en el rango de 50% hasta 70%.^{111,113,247-249}

La resección quirúrgica es la opción preferida de tratamiento para los pacientes con tumores en la pared del pecho, vía aérea próxima o mediastino (T3-4, N0-1). Otras opciones de tratamiento incluyen quimioterapia o quimiorradiación concurrente antes de la resección quirúrgica.

Para los pacientes con enfermedad en estadio IIIA y ganglios mediastinales positivos (T1-3, N2), el tratamiento se basa en los resultados de la evaluación mediastinal patológica de ganglios linfáticos (incluyendo mediastinoscopia, mediastinotomía, EBUS-FNA, EUS-FNA, y FNA dirigido por TAC), broncoscopia, RMN cerebral y PET/CT scan; las pruebas de función pulmonares (PFTs) se deben pedir si no se han hecho previamente. Los pacientes con resultados



mediastinales negativos de biopsia son candidatos a cirugía, con evaluación adicional de respetabilidad a la hora de toracotomía. Para aquellos pacientes con lesiones resecables, la disección de ganglios linfáticos mediastinales o muestreo de ganglios linfáticos se debe realizar durante la cirugía. Se encontró que aquellos individuos que tuvieron lesiones no resecables deben ser tratados según el estadio patológico, según lo definido en [NSCL-1](#). Para los pacientes con enfermedad de ganglios positivos (T1-2 ó T3), un RMN cerebral y PET/CT scan adicionales (si no se hecho previamente) se recomiendan para buscar metástasis a distancia. Cuando las metástasis a distancia no están presentes, el panel recomienda que el paciente esté tratado con terapia concurrente definitiva de quimiorradiación (vea [NSCL-7](#)). Aunque se recomiende la quimiorradiación concurrente definitivo (categoría 1), la quimioterapia de inducción con (o sin) RT es otra opción para los pacientes con enfermedad T1-3, N2.²⁵⁰ La terapia recomendada para la enfermedad metastática es detalla en [NSCL-11](#).

Cuando una metástasis del pulmón está presente, ocurre generalmente en pacientes con otras metástasis sistémicas; el pronóstico es pobre; por lo tanto, muchos de estos pacientes no son candidatos a cirugía. Aunque sea infrecuente, los pacientes con metástasis pulmonar pero sin metástasis sistémica tienen un mejor pronóstico y son candidatos a cirugía.²⁵¹ Los pacientes con ganglio(s) pulmonar(es) separado(s) en el mismo lóbulo o pulmón ipsilateral sin otras metástasis sistémicas son potencialmente curables por cirugía; las tasas de supervivencia a 5 años son de aproximadamente 30%.²⁵² Las metástasis intrapulmonares bajaron los estadios en la reciente estadaje revisada de TNM.^{51,252,253} Después de la cirugía, quimiorradiación concurrente (si se tolera) se recomienda para aquellos con márgenes positivos y la quimioterapia se recomienda para aquellos con márgenes negativos (vea [NSCL-8](#)).

Las opciones de tratamiento iniciales recomendadas para los pacientes con ganglio(s) pulmonar(es) separado(s) en el pulmón contralateral incluyen cirugía, quimioterapia de inducción antes de

cirugía, o quimiorradiación de inducción antes de la cirugía (vea [NSCL-8](#)). Para T4 no resecable, los tumores N0-1 sin efusión pleural, se recomienda quimiorradiación concurrente (categoría 1) seguido por quimioterapia (categoría 3) (vea [NSCL-D](#)).¹⁹⁸⁻²⁰⁰ En pacientes con ganglios sincronos (en pulmón contralateral o pulmón ipsilateral), las guías sugieren tratarlos como 2 tumores primarios de pulmón si ambos son curables, incluso si la histología de los 2 tumores es similar (vea [NSCL-1](#)).

Los tumores estadio IIIB abarcan 2 grupos incluyendo 1) tumores con ganglios mediastinales contralaterales (T1-3, N3); y 2) tumores con extensión T4 y enfermedad N2-3, que son no resecables. La resección quirúrgica no se recomienda en pacientes con enfermedad N3, T1-3. Sin embargo, en pacientes con sospecha de enfermedad N3, las guías recomiendan confirmación patológica del estado glandular por mediastinoscopia, biopsia de ganglios linfáticos supraclaviculares, toroscopia, biopsia por aguja, mediastinotomía, biopsia EUS, o EBUS) (vea [NSCL-9](#)).^{254,255} Además, PFTs (si no se han hecho previamente), exploraciones de PET/CT, y RMN cerebral se deben también incluir en la evaluación pre-tratamiento. Si estas pruebas son negativas, entonces deben seguirse las opciones de tratamiento para el estado glandular apropiado (vea [NSCL-1](#)). Si estas pruebas son positivas, se recomienda la quimiorradiación concurrente (categoría 1) seguida por quimioterapia de consolidación (categoría 2B).^{198,200} Para las enfermedades metastáticas que son confirmadas por PET/CT scan y RMN cerebral, tratamiento se detalla en [NSCL-11](#).

Para los pacientes con enfermedad N2-3, extensión T4 (estadio IIIB), la resección quirúrgica no se recomienda generalmente. El diagnóstico diferencial inicial incluye las biopsias de los ganglios N3 y N2. Si estas biopsias son negativas, las mismas opciones de tratamiento se pueden usar para la enfermedad en estadio IIIA (T4, N0-1) (vea [NSCL-8](#)). Si el ganglio mediastinal o contralateral o ipsilateral es positivo, el paciente necesita ser tratado con terapia de quimiorradiación concurrente (categoría 1), aunque todos los miembros del panel no estén de



acuerdo en que la quimioterapia de consolidación (categoría 2B) se debe dar después de la quimiorradiación (vea [NSCL-10](#)).¹⁹⁸⁻²⁰⁰

Enfermedad en Estadio IV

La efusión pleural o pericárdica es un criterio para enfermedad M1a, estadio IV. Observe que con el estadaje revisado, T4 con efusión se ha re-clasificado como estadio IV, M1a.⁵¹ Aunque las efusiones pleurales sean malignas en el 90% al 95% de pacientes, pueden relacionarse con neumonitis obstructiva, atelectasia, obstrucción linfática o venosa o embolia pulmonar. Por lo tanto, se recomienda la confirmación patológica de una efusión maligna usando toracentesis o pericardiocentesis. En ciertos casos donde la toracentesis es poco concluyente, toracoscopía puede realizarse. En la ausencia de causas no malignas (por ejemplo, pulmonía obstructiva), una efusión exudada o sanguínea se considera maligna sin importar los resultados del examen citológico. Si la efusión pleural se considera negativa, el algoritmo regresa al estadio T y N confirmado (vea [NSCL-1](#)). Sin embargo, todas las efusiones pleurales, malignas o no, se asocian a la enfermedad no resecable en el 95% de los casos.²⁵⁶ En pacientes con efusiones que son positivas para la malignidad, el tumor se trata como M1a con terapia local (es decir, drenaje ambulatorio de catéter pequeño, pleurodesis y ventana pericardial) además del tratamiento como enfermedad en estadio IV (vea [NSCL-11](#)).

El algoritmo para los pacientes con metástasis a distancia (es decir, estadio IV, M1b) depende de la localización de las metástasis—un ganglio solitario en el cerebro o adrenal—cuyo diagnóstico es ayudado por mediastinoscopia, broncoscopia, PET/CT scan y RMN cerebral. La sensibilidad creciente de las PET/CT scans, comparada con otros métodos de imágenes, puede identificar metástasis adicionales y, por tanto, ahorrar a algunos pacientes la cirugía innecesaria. Los resultados positivos del PET/CT scan necesitan confirmación patológica u otra confirmación radiológica. Si el PET/CT scan es positivo en el mediastino, el estado de los ganglios linfáticos necesita confirmación patológica.

Los pacientes con metástasis cerebrales solitarias se pueden beneficiar de la resección quirúrgica (vea [NSCL-11](#)).¹⁶⁶ La sobrevida a cinco años tiene tasa con rango de acercamiento del 10% al 20%;^{214,257} La mediana de sobrevida es de aproximadamente 40 semanas.¹⁶⁸ RT de cerebro entero de seguimiento (categoría 1) con o sin SBRT (categoría 2B) puede usarse.^{156,169} La radiocirugía estereotáctica sola o seguida por radiación de cerebro entero es una opción de tratamiento adicional.¹⁵⁵ Tal terapia puede ser eficaz en los pacientes que tienen metástasis cerebral quirúrgicamente inaccesible y en individuos con lesiones múltiples.²⁵⁸ Después de que se traten sus lesiones cerebrales, las opciones futuras de tratamiento para estos pacientes con T1-2, N0-1 ó para aquellos con T3, N0 entonces incluyen 1) resección quirúrgica de la lesión del pulmón seguida por quimioterapia (categoría 2B); 2) SRS (categoría 2B); ó 3) quimioterapia adicional seguida por resección quirúrgica de la lesión del pulmón (categoría 2B). La terapia sistémica es una opción después de la cirugía para los pacientes con NSCLC en estadio más alto (vea [NSCL-11](#)).

Las metástasis suprarrenales de cáncer de pulmón son una ocurrencia común, con aproximadamente 33% de pacientes que tienen tal enfermedad en la autopsia. En pacientes con tumores primarios de otra manera resecables, sin embargo, muchas masas suprarrenales solitarias no son malignas. Cualquier masa suprarrenal encontrada en una exploración TAC preoperatoria en un paciente con cáncer de pulmón se debe hacer una biopsia para eliminar el adenoma benigno. Si se encuentra una metástasis suprarrenal y si la lesión del pulmón es curable, la resección de la lesión suprarrenal ha producido a algunos sobrevivientes a largo plazo (categoría 3).^{259,260} Sin embargo, la resección generó un desacuerdo mayor entre los miembros del panel (categoría 3). Algunos miembros del panel sienten que la resección de glándulas suprarrenales sólo tiene sentido si la enfermedad pulmonar sincrona está en estadio I o quizás en estadio II (es decir, resecable). La terapia sistémica (vea [NSCL-13](#)) es otra opción de tratamiento para la metástasis suprarrenal.

Terapia Adyuvante

Quimioterapia o Quimiorradiación

Las opciones de tratamiento para los pacientes con enfermedad IA (enfermedad T1ab, N0) y con márgenes quirúrgicos positivos (R1, R2) incluyen 1) re-resección (de preferencia); 2) quimiorradiación (categoría 2B); ó 3) RT (categoría 2B). Se observan los pacientes con tumores T1ab, N0 y con márgenes quirúrgicos negativos (R0). Se observan usualmente los pacientes con tumores T2ab, N0 con márgenes quirúrgicos negativos; la quimioterapia (categoría 2B) se recomienda como tratamiento adyuvante para los pacientes con características de riesgo alto, tales como tumor pobremente diferenciado, invasión vascular, resección en cuña, márgenes mínimos, tumores mayores de 4 cm, compromiso pleural visceral y Nx (vea [NSLC-3](#)). Si los márgenes quirúrgicos son positivos en pacientes con tumores T2ab, N0, estos pacientes deben tener re-resección con quimioterapia o quimiorradiación y quimioterapia.

Para los pacientes con enfermedad T1ab-2ab, N1 ó T3, N0 y márgenes quirúrgicos negativos, el panel recomienda 1) quimioterapia (categoría 1); ó 2) quimiorradiación (categoría 3) y quimioterapia para los pacientes con factores adversos (es decir, disección mediastinal inadecuada de ganglios linfáticos, extensión extracapsular, ganglios hilares positivos múltiples, y márgenes cercanos). Si los márgenes quirúrgicos son positivos (T1ab-2ab, N1 ó T3, N0), las opciones incluyen: 1) re-resección y quimioterapia; o 2) quimiorradiación y quimioterapia.

Los pacientes con enfermedad T1-3, N2 (descubierta sólo en la exploración quirúrgica y la disección mediastinal de ganglios linfáticos) y márgenes positivos pueden ser tratados con quimiorradiación y quimioterapia (vea [NSCL-3](#)). Los pacientes con los márgenes negativos pueden ser tratados con quimioterapia (categoría 1) y RT.

74

Los miembros del panel no estuvieron de acuerdo sobre el uso de quimiorradiación para la enfermedad en estadio II con márgenes

negativos basados en los resultados del Ensayo Intergrupo E3590.¹⁰³ En este ensayo, no se observó ninguna diferencia en las tasas de sobrevida entre los pacientes en estadio II y en estadio IIIA que tuvieron una resección quirúrgica y recibieron sólo radioterapia adyuvante (mediana de sobrevida = 39 meses) o radioterapia dada con la quimioterapia concurrente (mediana de sobrevida = 38 meses). Debido a que la tasa de sobrevida a cinco años es menos del 90%, algunos miembros del panel del NCCN sienten que las tasas de sobrevida pueden aumentar con agentes quimioterapéuticos más nuevos y con dosis más altas de radiación. Por ejemplo, un ensayo de fase II (RTOG 9705) (n = 88) usando Paclitaxel/Carboplatino concurrente rindió una mediana de sobrevida de 56.3 meses con sobrevida a 3 años de 61% en pacientes con enfermedad reseca en estadio II y IIIA.¹⁰⁵ Un ensayo fase II en 42 pacientes tuvo resultados similares (sobrevida a 5 años, 68%) a menos que aquellos con adenocarcinoma tuvieron sobrevida más pobre (sólo 28%).¹⁰⁶ Como con la enfermedad en estadio IB y en estadio II reseca quirúrgicamente, la quimioterapia adyuvante basada en doblete de Cisplatino se puede usar en los pacientes con NSCLC en estadio III que han tenido cirugía (vea [NSCL-D](#)).

En el caso de los tumores del surco superior marginalmente resecables (extensión T4, N0-1), si la lesión se convierte a un estado resecable siguiendo el tratamiento inicial, se realiza la resección y se da quimioterapia (vea [NSCL-5](#)). Si la lesión no se convierte (es decir, sigue siendo no resecable), el curso completo del RT definitivo seguido por quimioterapia se administra como tratamiento adyuvante. Entre pacientes con lesiones de pared torácica con enfermedad de extensión T3 de invasión 4, N0-1, aquellos tratados inicialmente con cirugía (de preferencia) pueden recibir quimioterapia sola si los márgenes quirúrgicos son negativos; cuando los márgenes quirúrgicos son positivos, pueden recibir quimiorradiación y quimioterapia o re-resección con quimioterapia. Un plan similar de tratamiento se recomienda para los tumores resecables de la vía aérea o del mediastino próximo (T3-4, N0-1).



Para los pacientes con enfermedad en estadio IIIA y ganglios mediastinales positivos (T1-3, N2), si no hay progresión de la enfermedad después de tratamiento inicial, los pacientes deben ser tratados con cirugía con (o sin) quimioterapia (categoría 2B) (vea [NSCL-7](#)). Además, el RT postoperatorio se debe dar si no se ha usado pre-quirúrgicamente. Alternativamente, si la enfermedad progresa, los pacientes pueden ser tratados con 1) terapia local usando RT (si no se ha administrado previamente) con (o sin) quimioterapia, ó 2) tratamiento sistémico (vea [NSCL-11](#)).

En pacientes con ganglios pulmonares separados en el pulmón contralateral, la opción para la terapia adyuvante incluye cirugía, si la terapia inicial consistió en quimioterapia de inducción o terapia de quimiorradiación de inducción (vea [NSCL-8](#)). Si los márgenes son negativos, generalmente se recomienda la observación; otra opción es quimioterapia adyuvante en pacientes selectos con o sin RT (si no se ha administrado previamente). Si el margen de resección es positivo, RT se administra (si no se ha administrado previamente) seguido por quimioterapia.

Debido a que los pacientes con enfermedad en estadio III tienen faltas locales y a distancia, teóricamente, el uso de quimioterapia puede erradicar la enfermedad micrometastática obviamente presente pero imperceptible en el diagnóstico. Los tiempos de esta quimioterapia varían, sin una preferencia clara. Tal quimioterapia se puede administrar sola, secuencialmente o simultáneamente con RT. Además, la quimioterapia se podía dar pre-quirúrgicamente o post-quirúrgicamente en pacientes apropiados.

En la base de estudios clínicos sobre quimioterapia adyuvante para NSCLC,¹⁷³⁻¹⁷⁵ el panel ha incluido Cisplatino combinado con Vinorelbina, Vinblastina o Etopósido para quimioterapia adyuvante en las guías; otras opciones incluyen Cisplatino combinado con Gemcitabina, Pemetrexed o Docetaxel (vea [NSCL-D](#)).^{188,203,206} Para los pacientes con comorbilidades o aquellos que no puedan tolerar Cisplatino, puede usarse Carboplatino combinado con Paclitaxel.¹⁸⁸

Un número de estudios fase II han evaluado la quimioterapia neoadyuvante para NSCLC en estadio III, con o sin RT, seguido por cirugía.²⁶¹⁻²⁶³ Tres ensayos fase III han evaluado la quimioterapia neoadyuvante seguida por cirugía comparada con la cirugía sola en el tratamiento NSCLC en estadio III.²⁶⁴⁻²⁶⁷ El ensayo S9900, un estudio de SWOG (Southwest Oncology Group), uno de los ensayos randomizados más grandes que examinan la quimioterapia preoperatoria en NSCLC en estadio temprano, evaluó la cirugía sola comparada con cirugía más Paclitaxel preoperatoria y Carboplatino en pacientes con NSCLC en estadio IB/IIA y IIB/IIIA (excluyendo tumores del surco superior). La sobrevida libre de progresión y la sobrevida global estuvieron a favor de la quimioterapia preoperatoria.^{266,267} Los 3 estudios demostraron una ventaja de sobrevida para los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Los 2 estudios fase III anteriores tuvieron un pequeño número de pacientes mientras que estudio de SWOG fue detenido temprano debido a los resultados positivos del estudio de IALT. El acercamiento de quimioterapia-cirugía de inducción necesita compararse con quimioterapia-RT de inducción en ensayos clínicos randomizados, grandes.

Radioterapia

Los miembros del panel del NCCN no estuvieron de acuerdo (categoría 2B) en usar sólo RT como tratamiento adyuvante para tumores T1ab, N0 basados en un informe publicado 1998 (PORT Meta-analysis Trialists Group, 1998).²⁶⁸ Este estudio demostró que la radioterapia postoperatoria es perjudicial a los pacientes con NSCLC en estadio temprano, totalmente reseccionado y no se debe dar de rutina a tales pacientes. Sin embargo, los panelistas de las guías encontraron varios defectos en el meta-análisis, incluyendo:

- Muchos pacientes fueron tratados con equipo de cobalto 60, que administra una distribución de dosis no homogénea;
- Los estudios de la década de los 60, cuando no había estadaje adecuado, se incluyeron en el meta-análisis;
- El análisis de datos carece de tiempos detallados para RT postoperatoria;



- Se incluyeron pacientes con NSCLC de ganglios negativos (estos pacientes no reciben RT postoperatoria rutinariamente); y
- El metaanálisis incluyó datos no publicados.

Una evaluación de la radiación postoperatoria en 7465 pacientes con NSCLC resecado estadio II o III encontró que la radiación postoperatoria aumentó la supervivencia en pacientes con enfermedad N2 pero no en aquellos con enfermedad N1 ó N0.²⁶⁹ El ensayo ANITA también encontró que RT postoperatorio aumentó la supervivencia en pacientes enfermedad N2 que recibió la quimioterapia adyuvante.¹⁰⁴ La quimioterapia coadyuvante (categoría 1) con RT se recomienda para pacientes T1-3, N2 con márgenes negativos (vea [NSCL-3](#)).

Vigilancia y Tratamiento de Recurrencias y Metástasis

Vigilancia

Las guías sugieren historia clínica y exámenes físicos de rutina cada 4 a 6 meses en los primeros 2 años y luego anualmente para pacientes con enfermedad en estadio I a IV (vea [NSCL-12](#)). La TAC espiral reforzada con medio de contraste se recomienda cada 4 a 6 meses postoperatoriamente por 2 años (categoría 2B); un TAC de tórax sin refuerzo por medio de contraste se recomienda anualmente de aquí en adelante (categoría 2B), aunque el panel no está de acuerdo sobre esta recomendación.¹⁵ PET o RMN cerebral no se indica para el seguimiento de rutina. Asesoramiento para dejar de fumar se debe proporcionar para ayudar al tratamiento del cáncer de pulmón y para mejorar la calidad de vida de los pacientes (<http://www.smokefree.gov/>).

Las guías del NCCN incluyen un algoritmo para el cuidado a largo plazo del seguimiento de los sobrevivientes de NSCLC (vea [NSCL-G](#)). Estas recomendaciones incluyen las guías para la vigilancia de rutina del cáncer, inmunizaciones, monitoreo de salud, asesoramiento para la promoción del bienestar y de la salud, y despistaje de cáncer.

Tratamiento de Recurrencias y Metástasis a Distancia

Las recurrencias se subdividen en recurrencias locorregionales y metástasis a distancia (vea [NSCL-12](#)). La paliación de síntomas se puede alcanzar con RT de haz externo reduciendo tamaño de tumor. Además, las varias opciones de terapia regional se mencionan para las recurrencias locorregionales. La recurrencia local resecable se puede manejar por re-resección o RT de haz externo. Para los pacientes con obstrucción endobronquial, el alivio de la obstrucción de vía aérea puede aumentar la supervivencia especialmente en pacientes seriamente comprometidos y puede mejorar la calidad de vida.²⁷⁰ Las vías aéreas obstruidas se pueden tratar con braquiterapia (RT endobronquial), tratamiento laser o colocación de cánula endobronquial; estas modalidades se pueden usar individualmente o en combinación. Además, la terapia fotodinámica (PDT) ofrece una alternativa simple y eficaz a las técnicas convencionales para el desbridamiento paliativo de las obstrucciones endobronquiales en enfermos de cáncer de pulmón.

La repetición mediastinal de ganglios linfáticos se debe tratar con quimiorradiación concurrente (si RT no se ha administrado previamente). Para la obstrucción de vena cava superior (SVC), se indica RT de haz externo o colocación de cánula. Para hemoptisis severa, se recomiendan varias opciones de tratamiento (es decir, RT haz externo, braquiterapia, terapia laser, PDT, cirugía o embolización). En última instancia, la cirugía se puede hacer para remover el sitio de sangrado. Después del tratamiento para la recurrencia locorregional, si no se evidencia enfermedad diseminada, se recomienda observación o quimioterapia sistémica (categoría 2B). Sin embargo, para enfermedad diseminada observada, la quimioterapia sistémica y el cuidado de soporte deben aplicarse enseguida, dependiendo del performance status (vea [NSCL-13](#)).

Para metástasis a distancia con síntomas localizados, metástasis cerebrales difusas o metástasis ósea, la paliación de síntomas se puede alcanzar con RT de haz externo (vea [NSCL-12](#)).²⁷¹ Además, la estabilización ortopédica debe realizarse si los pacientes están en peligro



de fractura, y la terapia con bisfosfonatos se debe considerar en pacientes con metástasis ósea.²⁷² Para otra metástasis solitaria, las guías de tratamiento siguen la misma vía que para los tumores estadio IV, M1b (sitio solitario) (vea [NSCL-11](#)).

En un pequeño subconjunto de pacientes, se sospecha de recurrencia sólo en base a la citología positiva del esputo (vea [NSCL-16](#)). En esta situación, las guías recomiendan la evaluación adicional con broncoscopia, hematoporfirina por fluorescencia o autofluorescencia. Si se detecta el tumor in situ (Tis), las opciones de tratamiento incluyen ablación endobronquial láser, braquiterapia, terapia fotodinámica y resección quirúrgica. Alternativamente, el paciente puede volverse a someter a broncoscopia cada 3 meses. Si se descubren los tumores T1-3, los algoritmos vuelven al estadio clínico apropiado (vea [NSCL-1](#)). La observación puede también detectar un nuevo tumor primario de pulmón y estos pacientes deben ser tratados según los resultados de estadaje.

Para la enfermedad recurrente y metastática, la terapia de primera línea incluye varias opciones (vea [NSCL-13](#)) para los pacientes con PS 0-1: 1) quimioterapia (categoría 1) (vea [NSCL-F](#)); 2) Bevacizumab conjuntamente con quimioterapia para los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad; 3) Cisplatino y Pemetrexed (categoría 1) para los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad; 4) Cetuximab conjuntamente con Vinorelbina y Cisplatino (categoría 2B); ó 5) Erlotinib para los pacientes con mutación de EGFR positivo. Los pacientes con PS 2 pueden recibir 1) Cetuximab conjuntamente con Vinorelbina y Cisplatino (categoría 2B) para los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad; 2) quimioterapia; ó 3) Erlotinib para los pacientes con mutación EGFR positiva (vea [NSCL-E](#)).

Los criterios de elegibilidad para Bevacizumab incluyen PS 0-1, histología de células no escamosas y ninguna historia de hemoptisis. Observe que Bevacizumab no se debe administrar como agente único, a menos que sea como mantenimiento si inicialmente se usa con quimioterapia. Bevacizumab se debe administrar hasta la progresión.

Cualquier régimen con un alto riesgo de trombocitopenia y, por tanto, posible sangrado se debe usar con precaución cuando está combinado con Bevacizumab. Previamente los pacientes con metástasis cerebral se excluyeron de recibir Bevacizumab debido a las preocupaciones por hemorragia CNS; sin embargo, los datos recientes sugieren que Bevacizumab se puede usar en pacientes con metástasis del SNC tratada.²⁷³

Los criterios de elegibilidad para Cisplatino y Pemetrexed incluyen PS 0-1, adenocarcinoma o histología de células grandes (es decir, no escamoso), y ninguna quimioterapia previa. Los miembros del panel discreparon (categoría 2B) sobre usar Cetuximab con Cisplatino y Vinorelbina, porque los datos recientes sólo demostraron una ligera mejora en la sobrevida con la adición de Cetuximab (11.3 versus 10.1 meses, $P = .04$).²²⁰ Observe que Cisplatino en dosis completa para los pacientes con PS 2 se debe administrarse selectivamente.

Datos del Ensayo

En un ensayo fase II/III (ECOG 4599), 842 pacientes fueron asignados por randomización a 1) Bevacizumab en combinación con Paclitaxel y Carboplatino; ó 2) Paclitaxel y Carboplatino solo.^{216,274} Ambos regímenes son bien tolerados con toxicidades selectas. Los pacientes que recibieron Bevacizumab/Paclitaxel/Carboplatino mostraron una tasa de respuesta mejorada (27% versus 10%, $P < .0001$), sobrevida libre de progresión (6.4 versus 4.5 meses, $P < .0001$), y mediana de sobrevida (12.5 versus 10.2 meses, $P = .0075$) cuando se compararon con pacientes que recibieron Paclitaxel y Carboplatino solo. La sobrevida global a 1 año y 2 años fue 51.9% versus 43.7% y 22.1% versus 16.9%, respectivamente, en favor del brazo con Bevacizumab/Paclitaxel/Carboplatino.²¹⁶ Sin embargo, las toxicidades más significativas se observaron en Bevacizumab/Paclitaxel/Carboplatino comparado a Paclitaxel y Carboplatino (neutropenia grado 4: 24% versus 16.4%, hemorragia grado 3/4: 4.5% versus 0.7%, hemoptisis: 1.9% versus 0.2%, e hipertensión: 6.0% versus 0.7%). Las muertes relacionadas al tratamiento fueron más comunes con Bevacizumab/



Paclitaxel/Carboplatino comparado a Paclitaxel y Carboplatino (neutropenia grado 4: 24% versus 16.4%, hemorragia grado 3/4: 4.5% versus 0.7%, hemoptisis: 1.9% versus 0.2%, e hipertensión: 6.0% versus 0.7%). Las muertes relacionadas al tratamiento fueron más comunes con Bevacizumab/Paclitaxel/Carboplatino (9 pacientes) que con Paclitaxel y Carboplatino (2 pacientes). De interés, un ensayo reciente (AVAil) que comparó Cisplatino/Gemcitabina con o sin Bevacizumab no mostró un incremento en la supervivencia con la adición de Bevacizumab.^{275,276}

Un ensayo reciente de no inferioridad en 1745 pacientes con NSCLC avanzado (estadio IIIB o IV; la mayoría fueron IV) se evaluó Cisplatino más Gemcitabina comparado con Cisplatino más Pemetrexed.²⁰⁶ Los pacientes con adenocarcinoma o histología de células grandes (es decir, no escamoso) mejoraron la supervivencia con Cisplatino/Pemetrexed (adenocarcinoma: 12.6 versus 10.9 meses). Los pacientes con histología de células escamosas mejoraron la supervivencia con el régimen de Cisplatino/Gemcitabina (10.8 versus 9.4 meses). Cuando se comparó con el régimen de Cisplatino/Gemcitabina, el régimen con Cisplatino/Gemcitabina tuvo índices significativamente más bajos de neutropenia grado 3 ó 4, anemia, y trombocitopenia ($P \leq .001$); neutropenia febril ($P = .002$); y alopecia ($P < .001$). Las muertes relacionadas al tratamiento fueron similares para ambos regímenes (Cisplatino más Pemetrexed, 9 pacientes [1.0%]; Cisplatino más Gemcitabina, 6 pacientes [0.7%]).

En el ensayo FLEX, 1125 pacientes con NSCLC avanzado (estadio IIIB o IV; la mayoría fueron IV) fueron asignados por randomización a 1) Cetuximab conjuntamente con Vinorelbina y Cisplatino; ó 2) Vinorelbina y Cisplatino solo.²²⁰ La tasa de respuesta se incrementó con Cetuximab (36% versus 29%, $P = .012$); no hubo diferencia en la supervivencia libre de progresión. La supervivencia global fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron Cetuximab (11.3 versus 10.1 meses, $P = .04$). Sin embargo, hubo neutropenia febril grado 3 ó 4 en pacientes que recibieron Cetuximab (22% versus 15%, $P < .05$); los pacientes también tuvieron salpullido similar al acné

grado 2. Las muertes relacionadas al tratamiento fueron similares en ambos grupos (3% versus 2%).

Los datos demuestran que la terapia de combinación basada en Cisplatino es superior al cuidado de soporte para los pacientes con enfermedad avanzada, incurable. Los pacientes que recibieron terapia basada en Cisplatino tuvieron una mejora en la mediana de supervivencia de 6-12 semanas y una duplicación de las tasas de supervivencia a 1 año (mejora 10%-15%). El Cisplatino o Carboplatino han probado ser eficaces en combinación con cualquiera de los siguientes agentes: Docetaxel, Etopósido, Gemcitabina, Irinotecan, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinblastina y Vinorelbina.^{188,203-206,209,210} Los regímenes con agentes nuevos/no Platino son alternativas razonables si los datos disponibles demuestran la actividad y la toxicidad tolerable (por ejemplo, Gemcitabina/Docetaxel).²¹¹ Hasta ahora, no hay ninguna evidencia que un régimen basado en Platino sea mejor que cualquier otro.^{207,208}

Terapia de Mantenimiento

Los pacientes deben ser re-evaluados por progresión del tumor con una exploración TAC de seguimiento (es decir, después del primer o segundo ciclo). Aproximadamente 25% de pacientes muestran progresión de enfermedad después del ciclo inicial de quimioterapia. Los pacientes con enfermedad responsiva o estable pueden continuar recibiendo un total de 4 a 6 ciclos (de preferencia) de quimioterapia²⁷⁷ o hasta que la enfermedad progrese. Otra opción para estos pacientes es terapia de mantenimiento de continuación con Bevacizumab (categoría 1), Cetuximab (categoría 1), o Pemetrexed (categoría 2B).^{216,220} El cambio de terapia de mantenimiento con Pemetrexed (categoría 2B), Erlotinib (categoría 2B), o Docetaxel (categoría 3) es también una opción.^{222,223} La observación es otra opción (vea [NSCL-14](#)). Note que Pemetrexed no se recomienda para pacientes con histología escamosa.

Un ensayo randomizado fase III reciente (n = 663) determinó el efecto del mejor cuidado de soporte con o sin Pemetrexed de mantenimiento



en pacientes con NSCLC avanzado que recibieron quimioterapia basada en Platino pero no progresaron.²²² La respuesta del tumor ($P=.001$) y sobrevida libre de progresión (4.3 versus 2.6 meses, $P<.0001$) aumentaron en los pacientes que recibieron Pemetrexed, especialmente en pacientes con adenocarcinoma o histología de células grandes (es decir, no escamosa). En pacientes con histología no escamosa, los resultados preliminares mostraron sobrevida global creciente con Pemetrexed (15.5 versus 10.3 meses, $P=.002$)

Continuar Erlotinib o Gefitinib Después de la Progresión: ¿Ha Llegado el Momento?

Los pacientes pueden continuar derivando el beneficio de Erlotinib o Gefitinib después de la progresión de la enfermedad; la discontinuación de Erlotinib o Gefitinib lleva a una progresión más rápida de la enfermedad (síntomas, tamaño de tumor, y avidéz a FDG en la exploración PET).²⁷⁸ Esta estrategia refleja la experiencia en otros cánceres adictos a los oncogenes, particularmente cáncer de pecho con *HER2* amplificado. En las mujeres con cáncer de mama con *HER2* amplificado que han tenido progresión de enfermedad mientras reciben Trastuzumab, la tasa de respuesta radiográfica mejorada, el tiempo a la progresión y la sobrevida global se observan cuando la quimioterapia convencional se agrega a Trastuzumab.²⁷⁹ Los datos apoyan el uso continuo de Erlotinib o Gefitinib en pacientes con adenocarcinoma de pulmón con mutaciones EGFR después del desarrollo de la resistencia adquirida a Erlotinib o Gefitinib cuando se inicia la quimioterapia convencional.

Se están acumulando datos sobre cómo los cánceres llegan a ser resistentes a los inhibidores de EGFR. El mecanismo más común conocido es la adquisición de una mutación secundaria en EGFR, T790M, que hace a la quinasa resistente a Erlotinib y a Gefitinib.^{280,281} La amplificación del oncogen MET es otro mecanismo validado de resistencia. La activación de la vía de IGF-1R se ha observado en modelos de laboratorio. Para superar los 3 tipos de resistencia, EGFR debe todavía inhibirse. En el caso de la amplificación de MET y de

activación de IGF-IR, los nuevos inhibidores se deben agregar al inhibidor de EGFR; sin embargo, la inhibición de EGFR todavía se requiere para inducir la remisión. Además, los datos de Riely y colegas muestran que una vez que los cánceres fueron sensibles a los inhibidores de EGFR comienzan a progresar, la discontinuación del EGFR-TKI puede llevar a una progresión mucho más acelerada del cáncer.²⁷⁸ En total, es probable que continuar con EGFR-TKIs sea beneficioso en muchos cánceres incluso después desarrollar resistencia a EGFR-TKIs.

Quimioterapia de Segunda Línea

Aunque muchos nuevos fármacos activos estén disponibles para el cáncer de pulmón, las tasas de respuesta reportadas a la quimioterapia de segunda línea generalmente han sido menores a 10%. Docetaxel, Pemetrexed y Erlotinib se recomiendan como regímenes de segunda línea con agentes únicos para pacientes con PS de 0-2 y quienes han experimentado la progresión de enfermedad o después de la terapia de primera línea (vea [NSCL-15](#)).²⁸²⁻²⁸⁵ Docetaxel ha probado ser superior al cuidado de soporte, Vinorelbina o ifosfamida con sobrevida y calidad de vida mejoradas.^{282,283} En comparación con Docetaxel, Pemetrexed tiene una mediana de sobrevida similar pero menos toxicidad.^{284,286} Basado en los datos recientes, Pemetrexed se recomienda en pacientes con adenocarcinoma o histología de células grandes (es decir, no escamoso).²²² Erlotinib ha probado ser superior al mejor cuidado de soporte con sobrevida significativamente mejorada y tiempo retrasado a los síntomas de deterioro.²⁸⁵

Erlotinib se recomienda para terapia de segunda o tercera línea para enfermedad progresiva en pacientes con PS de 0-2; Erlotinib puede considerarse para PS de 3. Los pacientes que reciben Erlotinib que tienen debilitación hepática deben monitorearse cercanamente durante la terapia. Erlotinib se debe interrumpir o continuar si los cambios en la función hepática son severos, tales como la duplicación de la bilirrubina total y/o triplicar de aminotransferasas en el ajuste de los valores del tratamiento previo fuera del rango normal



(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095059.htm>).

En un ensayo doble ciego controlado por placebo randomizado (ensayo CTG de NCIC), 731 pacientes (estadio IIIB o IV, PS 0-3) fueron asignados por randomización (2:1) para recibir Erlotinib o placebo, siguiendo la falla de la quimioterapia de primera o segunda línea.²⁸⁵ La mediana de edad fue 61.4 años. La tasa de respuesta fue 8.9% en el grupo con Erlotinib y menos de 1% en el grupo con placebo ($P < .001$). Los pacientes tratados con Erlotinib mostraron una supervivencia global de 6.7 versus 4.7 meses para placebo (hazard ratio, 0.70; $P < .001$). La supervivencia libre de progresión fue 2.2 meses para el grupo con Erlotinib versus 1.8 meses para el placebo (hazard ratio, 0.61, ajustado para categorías de estratificación; $P < .001$). Sin embargo, el 5% de pacientes continuaron con Erlotinib debido a los efectos secundarios tóxicos. Este ensayo confirma que Erlotinib puede prolongar la supervivencia en pacientes después de la falta de la quimioterapia de primera o segunda línea. Un ensayo randomizado fase III en 829 pacientes encontró que Topotecan oral no fue inferior a Docetaxel.²⁸⁷

Si la progresión de la enfermedad ocurre después de la quimioterapia de segunda o tercera línea, los pacientes con PS de 0-2 pueden tratarse con el cuidado de soporte o ser reclutados en un ensayo clínico. El cuidado de soporte se debe proporcionar solamente a los pacientes con PS de 3-4 y enfermedad progresiva durante cualquier etapa del tratamiento (vea [Guías del NCCN para Cuidado Paliativo](#)).



Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-249.
2. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J*. 1976;2:1525-1536.
3. Wald NJ, Nanchahal K, Thompson SG, Cuckle HS. Does breathing other people's tobacco smoke cause lung cancer? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293:1217-1222.
4. Schrupp DS, Giaccone G, Kelsey CR, Marks LB. Non-small cell lung cancer. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:896-946.
5. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1243-1251.
6. Omenn GS, Merchant J, Boatman E, et al. Contribution of environmental fibers to respiratory cancer. *Environ Health Perspect*. 1986;70:51-56.
7. Fraumeni JF, Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55:1039-1046.
8. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med*. 1990;323:632-636.
9. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:56-63.
10. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:47-55.
11. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther*. 2009;31:463-491.
12. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006103.
13. Carney DN. Lung cancer--time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med*. 2002;346:126-128.
14. Chute JP, Chen T, Feigal E, Simon R, Johnson BE. Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol*. 1999;17:1794-1801.
15. 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.
16. Henschke CI, Naidich DP, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: initial findings on repeat screenings. *Cancer*. 2001;92:153-159.
17. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al. Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. *Cancer*. 2000;89:2485-2488.
18. Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP, Miettinen OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006;355:1763-1771.
19. Bach PB, Silvestri GA, Hanger M, Jett JR. Screening for lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132:69S-77S.
20. McMahon PM, Kong CY, Johnson BE, et al. Estimating long-term effectiveness of lung cancer screening in the Mayo CT screening study. *Radiology*. 2008;248:278-287.



21. van Klaveren RV, Oudkerk M, Mali W, et al. Baseline and second round results from the population based Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2008;26:1508-.

22. Mulshine JL. Commentary: lung cancer screening--progress or peril. *Oncologist*. 2008;13:435-438.

23. Jett JR, Midthun DE. Commentary: CT screening for lung cancer--caveat emptor. *Oncologist*. 2008;13:439-444.

24. Bach PB, Jett JR, Pastorino U, Tockman MS, Swensen SJ, Begg CB. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA*. 2007;297:953-961.

25. Veeramachaneni NK, Crabtree TD, Kreisel D, et al. A thoracic surgery clinic dedicated to indeterminate pulmonary nodules: too many scans and too little pathology? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:30-35.

26. Hayes DN, Monti S, Parmigiani G, et al. Gene expression profiling reveals reproducible human lung adenocarcinoma subtypes in multiple independent patient cohorts. *J Clin Oncol*. 2006;24:5079-5090.

27. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1986;4:702-709.

28. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990;323:561-565.

29. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T, et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1993;53:1-4.

30. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R, eds. *Lung Cancer*. MD Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003:316.

31. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and

prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:5900-5909.

32. Cappuzzo F, Ligorio C, Toschi L, et al. EGFR and HER2 gene copy number and response to first-line chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol*. 2007;2:423-429.

33. Travis WD. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart In: Organization WH, Cancer IAfRo, Cancer IAoPIAftSoL, eds. Lyon: IARC Press; 2004.

34. Jackman DM, Chirieac LR, Janne PA. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of the epidemiology, pathology, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005;26:342-352.

35. Blons H, Cote JF, Le Corre D, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer are linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1309-1315.

36. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 2008;26:1472-1478.

37. West HL, Franklin WA, McCoy J, et al. Gefitinib therapy in advanced bronchioloalveolar carcinoma: Southwest Oncology Group Study S0126. *J Clin Oncol*. 2006;24:1807-1813.

38. Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18:1059-1068.

39. Goldstein NS, Thomas M. Mucinous and nonmucinous bronchioloalveolar adenocarcinomas have distinct staining patterns with thyroid transcription factor and cytokeratin 20 antibodies. *Am J Clin Pathol*. 2001;116:319-325.

40. Shah RN, Badve S, Papreddy K, Schindler S, Laskin WB, Yeldandi AV. Expression of cytokeratin 20 in mucinous bronchioloalveolar carcinoma. *Hum Pathol*. 2002;33:915-920.



41. Ordonez NG. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 2005;36:372-380.
42. Ordóñez NG. Thyroid Transcription Factor-1 is a Marker of Lung and Thyroid Carcinomas. *Advances in Anatomic Pathology.* 2000;7:123-127.
43. Guinee DG, Jr., Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:406-414.
44. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
45. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest.* 1986;89:225S-233S.
46. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest.* 1997;111:1710-1717.
47. Mountain CF. Staging classification of lung cancer. A critical evaluation. *Clin Chest Med.* 2002;23:103-121.
48. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-714.
49. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136:260-271.
50. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
51. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15:4-9.
52. Ou SH, Zell JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Prognostic factors for survival of stage I nonsmall cell lung cancer patients : a population-based analysis of 19,702 stage I patients in the California Cancer Registry from 1989 to 2003. *Cancer.* 2007;110:1532-1541.
53. Raz DJ, Zell JA, Ou SH, Gandara DR, Anton-Culver H, Jablons DM. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest.* 2007;132:193-199.
54. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-144.
55. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008;26:2442-2449.
56. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G. ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with nonsmall cell lung cancer. *Chest.* 2005;127:978-983.
57. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355:983-991.
58. Bepler G, Kusmartseva I, Sharma S, et al. RRM1 modulated in vitro and in vivo efficacy of gemcitabine and platinum in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4731-4737.
59. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, et al. Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non smallcell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5240-5247.
60. Bepler G, Sharma S, Cantor A, et al. RRM1 and PTEN as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1878-1885.
61. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:800-808.
62. Bepler G, Li X, Schell M, et al. Predictive value of RRM1 and ERCC1 protein levels in a prospective community-based trial of



gemcitabine/carboplatin (GC) vs gemcitabine (G) alone. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2008;26:8033-.

63. Reynolds C, Obasaju C, Schell MJ, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine-based chemotherapy with in situ RRM1 and ERCC1 protein levels for response prediction in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2009;27:5808-5815.

64. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004;350:2129-2139.

65. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science. 2004;304:1497-1500.

66. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2002;8:2286-2291.

67. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, Evers SG, van Zandwijk N, Bos JL. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. N Engl J Med. 1987;317:929-935.

68. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, Mooi WJ, Offerhaus GJ, Rodenhuis S. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. J Natl Cancer Inst. 1991;83:1024-1027.

69. Mitsudomi T, Steinberg SM, Oie HK, et al. ras gene mutations in non-small cell lung cancers are associated with shortened survival irrespective of treatment intent. Cancer Res. 1991;51:4999-5002.

70. Brissenden JE, Caras I, Thelander L, Francke U. The structural gene for the M1 subunit of ribonucleotide reductase maps to chromosome 11, band p15, in human and to chromosome 7 in mouse. Exp Cell Res. 1988;174:302-308.

71. Pitterle DM, Kim YC, Jolicoeur EM, Cao Y, O'Briant KC, Bepler G. Lung cancer and the human gene for ribonucleotide reductase subunit M1 (RRM1). Mamm Genome. 1999;10:916-922.

72. Rosell R, Danenberg KD, Alberola V, et al. Ribonucleotide reductase messenger RNA expression and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. Clin Cancer Res. 2004;10:1318-1325.

73. Boffa DJ, Allen MS, Grab JD, Gaissert HA, Harpole DH, Wright CD. Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135:247-254.

74. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, Movsas B, Pisters K. Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:234S-242S.

75. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. Ann Thorac Surg. 1995;60:615-622; discussion 622-613.

76. Koike T, Yamato Y, Yoshiya K, Shimoyama T, Suzuki R. Intentional limited pulmonary resection for peripheral T1 N0 M0 small sized lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:924-928.

77. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg. 2006;81:1013-1019; discussion 1019-1020.

78. Allen MS, Darling GE, Decker PA, et al. Number of lymph nodes harvested from a mediastinal lymphadenectomy: Results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007;25:7555-.

79. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. 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;4:568-577 510.1097/JTO.1090b1013e3181a1090d1082e.

80. Sienel W, Dango S, Kirschbaum A, et al. Sublobar resections in stage IA non-small cell lung cancer: segmentectomies result in significantly better cancer-related survival than wedge resections. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:728-734.

81. Sienel W, Stremmel C, Kirschbaum A, et al. Frequency of local recurrence following segmentectomy of stage IA non-small cell lung cancer is influenced by segment localisation and width of resection margins--implications for patient selection for segmentectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:522-527; discussion 527-528.

82. Swanson SJ, Batirel HF. Video-assisted thoracic surgery (VATS) resection for lung cancer. *Surg Clin North Am*. 2002;82:541-559.

83. Mahtabifard A, Fuller CB, McKenna RJ, Jr. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S729-732.

84. Shaw JP, Dembitzer FR, Wisnivesky JP, et al. Video-assisted thoracoscopic lobectomy: state of the art and future directions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S705-709.

85. Cheng D, Downey RJ, Kernstine K, et al. Video-assisted thoracic surgery in lung cancer resection: A meta-analysis and systematic review of controlled trials. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*. 2007;2:261-292 210.1097/IMI.1090b1013e3181662c3181666a.

86. Alam N, Flores RM. Video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: the evidence base. *JLS*. 2007;11:368-374.

87. Whitson BA, Andrade RS, Boettcher A, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery is more favorable than thoracotomy for resection of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1965-1970.

88. Whitson BA, Groth SS, Duval SJ, Swanson SJ, Maddaus MA. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus

thoracotomy approaches to lobectomy. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:2008-2016; discussion 2016-2008.

89. Atkins BZ, Harpole DH, Jr., Mangum JH, Toloza EM, D'Amico TA, Burfeind WR, Jr. Pulmonary segmentectomy by thoracotomy or thoracoscopy: reduced hospital length of stay with a minimally-invasive approach. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:1107-1112; discussion 1112-1103.

90. Swanson SJ, Herndon JE, 2nd, D'Amico TA, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: report of CALGB 39802--a prospective, multi-institution feasibility study. *J Clin Oncol*. 2007;25:4993-4997.

91. Ohtsuka T, Nomori H, Horio H, Naruke T, Suemasu K. Is major pulmonary resection by video-assisted thoracic surgery an adequate procedure in clinical stage I lung cancer? *Chest*. 2004;125:1742-1746.

92. McKenna RJ, Jr. New approaches to the minimally invasive treatment of lung cancer. *Cancer J*. 2005;11:73-76.

93. Demmy TL, Nwogu C. Is video-assisted thoracic surgery lobectomy better? Quality of life considerations. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S719-728.

94. Cattaneo SM, Park BJ, Wilton AS, et al. Use of video-assisted thoracic surgery for lobectomy in the elderly results in fewer complications. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:231-235; discussion 235-236.

95. Thomas P, Doddoli C, Yena S, et al. VATS is an adequate oncological operation for stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:1094-1099.

96. Roviato G, Varoli F, Vergani C, Nucca O, Maciocco M, Grignani F. Long-term survival after videothoracoscopic lobectomy for stage I lung cancer. *Chest*. 2004;126:725-732.

97. Solaini L, Prusciano F, Bagioni P, Poddie DB. Long-term results of video-assisted thoracic surgery lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a single-centre study of 104 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2004;3:57-62.



98. Demmy TL, Plante AJ, Nwogu CE, Takita H, Anderson TM. Discharge independence with minimally invasive lobectomy. *Am J Surg*. 2004;188:698-702.

99. Demmy TL. VATS lobectomy for frail or complex patients. *Chest Meeting Abstracts*. 2003;124:234S.

100. Nicastrì DG, Wisnivesky JP, Little VR, et al. Thoracoscopic lobectomy: report on safety, discharge independence, pain, and chemotherapy tolerance. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135:642-647.

101. Petersen RP, Pham D, Burfeind WR, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:1245-1249; discussion 1250.

102. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. The Lung Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1986;315:1377-1381.

103. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small-cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1217-1222.

104. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:695-701.

105. Bradley JD, Paulus R, Graham MV, et al. 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 Radiation Therapy Oncology Group--RTOG 9705. *J Clin Oncol*. 2005;23:3480-3487.

106. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C, et al. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:287-292.

107. Jaklitsch MT, Herndon JE, 2nd, DeCamp MM, Jr., et al. Nodal downstaging predicts survival following induction chemotherapy for stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer in CALGB protocol #8935. *J Surg Oncol*. 2006;94:599-606.

108. Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, Iannuzzi M, McGinn T. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005;128:1461-1467.

109. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for 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.

110. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23:7014-.

111. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Clin Oncol*. 2007;25:313-318.

112. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. 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; discussion 723.

113. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1250-1257.

114. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:1200-1205; discussion 1206.



115. Bradley J, Graham MV, Winter K, et al. 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.

116. Kong FM, Ten Haken RK, Schipper MJ, et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:324-333.

117. Zhao L, West BT, Hayman JA, Lyons S, Cease K, Kong FM. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:103-110.

118. Wang L, Correa CR, Zhao L, et al. The effect of radiation dose and chemotherapy on overall survival in 237 patients with Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1383-1390.

119. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B nonsmall cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer.* 2001;92:1213-1223.

120. Schild SE, McGinnis WL, Graham D, et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1106-1111.

121. Bradley JD, Graham M, Suzanne S, et al. Phase I results of RTOG L-0117; a phase I/II dose intensification study using 3DCRT and concurrent chemotherapy for patients with Inoperable NSCLC. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2005;23:7063-.

122. ICRU. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (Supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU; 1999.

123. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1097-1105.

124. Belderbos JS, Kepka L, Spring Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small-Cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:335-342.

125. Yuan S, Sun X, Li M, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:239-244.

126. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5557-5561.

127. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol.* 2009;91:433-437.

128. Sulman EP, Komaki R, Klopp AH, Cox JD, Chang JY. Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol.* 2009;4:5.

129. Kong FM, Pan C, Eisbruch A, Ten Haken RK. Physical models and simpler dosimetric descriptors of radiation late toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:108-120.

130. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. 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.

131. Kong FM, Hayman JA, Griffith KA, et al. 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.



132. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, et al. 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.
133. Kim TH, Cho KH, Pyo HR, et al. Dose-volumetric parameters for predicting severe radiation pneumonitis after three-dimensional conformal radiation therapy for lung cancer. *Radiology.* 2005;235:208-215.
134. Wang S, Liao Z, Wei X, et al. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with treatment-related pneumonitis (TRP) in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1399-1407.
135. Rose J, Rodrigues G, Yaremko B, Lock M, D'Souza D. Systematic review of dose-volume parameters in the prediction of esophagitis in thoracic radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2009;91:282-287.
136. Hall WH, Guiou M, Lee NY, et al. 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.
137. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol.* 2009;91:85-94.
138. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, Jr., et al. Influence of Technologic Advances on Outcomes in Patients With Unresectable, Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Receiving Concomitant Chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
139. Chang JY, Zhang X, Wang X, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in Stage I or Stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1087-1096.
140. Cox JD, Sejjal S, Komaki R, et al. Proton therapy with concurrent chemotherapy can reduce toxicity and allow higher radiation doses in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:S303-S304.
141. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest.* 2004;126:1198-1203.
142. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:107-111.
143. Hata M, Tokuyue K, Kagei K, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:786-793.
144. Keall PJ, Mageras GS, Balter JM, et al. The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76. *Med Phys.* 2006;33:3874-3900.
145. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2009.
146. Onishi H, Araki T, Shirato H, et al. Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 subjects in a Japanese multiinstitutional study. *Cancer.* 2004;101:1623-1631.
147. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4833-4839.
148. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:685-692.



149. 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.
150. Baumann P, Nyman J, Hoyer M, et al. Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3290-3296.
151. Guckenberger M, Wulf J, Mueller G, et al. Dose-response relationship for image-guided stereotactic body radiotherapy of pulmonary tumors: relevance of 4D dose calculation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:47-54.
152. Salazar OM, Sandhu TS, Lattin PB, et al. Once-weekly, high-dose stereotactic body radiotherapy for lung cancer: 6-year analysis of 60 early-stage, 42 locally advanced, and 7 metastatic lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:707-715.
153. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
154. Rades D, Kueter JD, Hornung D, et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and whole brain radiotherapy (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT+SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:655-662.
155. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-2491.
156. Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, 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.
157. Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer.* 2000;90:37-45.
158. Hara R, Itami J, Kondo T, et al. Clinical outcomes of single-fraction stereotactic radiation therapy of lung tumors. *Cancer.* 2006;106:1347-1352.
159. Chang JY, Balter PA, Dong L, et al. Stereotactic body radiation therapy in centrally and superiorly located stage I or isolated recurrent non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:967-971.
160. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary lung cancer at a dose of 50 Gy total in five fractions to the periphery of the planning target volume calculated using a superposition algorithm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:442-448.
161. Stephans KL, Djemil T, Reddy CA, et al. A comparison of two stereotactic body radiation fractionation schedules for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer: the Cleveland Clinic experience. *J Thorac Oncol.* 2009;4:976-982.
162. Jin JY, Kong FM, Chetty IJ, et al. Impact of Fraction Size on Lung Radiation Toxicity: Hypofractionation May Be Beneficial in Dose Escalation of Radiotherapy for Lung Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009.
163. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multiinstitutional study. *J Thorac Oncol.* 2007;2:S94-100.
164. Decker RH, Tanoue LT, Colasanto JM, Detterbeck FC, Wilson LD. Evaluation and definitive management of medically inoperable early stage non-small-cell lung cancer. Part 2: newer treatment modalities. *Oncology (Williston Park).* 2006;20:899-905; discussion 905-898, 913.
165. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective,



intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9:621-628.

166. Hu C, Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, et al. Nonsmall cell lung cancer presenting with synchronous solitary brain metastasis. *Cancer.* 2006;106:1998-2004.

167. Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol.* 2007;14:131-143.

168. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322:494-500.

169. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol.* 2007;25:1260-1266.

170. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1388-1395.

171. Gore EM, Bae K, Wong S, et al. A phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: Initial analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0214. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2009;27:7506-.

172. Le Pechoux C, Dunant A, Senan S, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:467-474.

173. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:351-360.

174. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2589-2597.

175. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:719-727.

176. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2692-2699.

177. Azzoli CG, Baker S, Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 009:JCO.2009.2023.5622.

178. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:4617-4625.

179. Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, et al. Polychemotherapy in advanced non small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 1993;342:19-21.

180. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ.* 1995;311:899-909.

181. Le Chevalier T, Dunant A, Arriagada R, et al. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2008;26:7507-.

182. Arriagada R, Dunant A, Pignon J-P, et al. Long-Term Results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial Evaluating Adjuvant



Cisplatin-Based Chemotherapy in Resected Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;JCO.2009.2023.2272.

183. Butts CA, Ding K, Seymour L, et al. Randomized Phase III Trial of Vinorelbine Plus Cisplatin Compared With Observation in Completely Resected Stage IB and II Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Survival Analysis of JBR-10. *J Clin Oncol*. 2009;JCO.2009.2024.0333.

184. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552-3559.

185. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Randomized Clinical Trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in Stage IB Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2004;22:7019-.

186. Strauss GM, Herndon JE, II, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006;24:7007-.

187. Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.

188. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18:317-323.

189. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990;323:940-945.

190. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:417-423.

191. Schaake-Koning C, van den Bogaert W, Dalesio O, et al. Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:524-530.

192. Dillman RO, Seagren SL, Herndon J, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer: Five-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 1993;12:329.

193. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL, Jr., Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:1210-1215.

194. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20:3454-3460.

195. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23:5883-5891.

196. Vokes EE, Herndon JE, 2nd, Crawford J, et al. Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B study 9431. *J Clin Oncol*. 2002;20:4191-4198.

197. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-smallcell lung cancer: phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol*. 2003;21:2004-2010.



198. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al. Long-term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small-cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer*. 2006;8:116-121.

199. Hanna NH, Neubauer M, Ansari R, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25:7512-.

200. Mina LA, Neubauer MA, Ansari RH, et al. Phase III trial of cisplatin (P) plus etoposide (E) plus concurrent chest radiation (XRT) with or without consolidation docetaxel (D) in patients (pts) with inoperable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): HOG LUN 01-24/USO-023--Updated results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2008;26:7519-.

201. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4397-4404.

202. Magilligan DJ, Jr., Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Jr., Knighton R, Ausman JI. Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis: twenty-five years' experience. *Ann Thorac Surg*. 1986;42:360-364.

203. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*. 2003;21:3016-3024.

204. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975. *J Clin Oncol*. 2003;21:3909-3917.

205. Zatloukal P, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung Cancer*. 2004;46:87-98.

206. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.

207. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non--small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3210-3218.

208. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.

209. Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003;98:542-553.

210. Booton R, Lorigan P, Anderson H, et al. A phase III trial of docetaxel/carboplatin versus mitomycin C/ifosfamide/cisplatin (MIC) or mitomycin C/vinblastine/cisplatin (MVP) in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial of the British Thoracic Oncology Group (BTOG1). *Ann Oncol*. 2006;17:1111-1119.

211. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol*. 2005;16:602-610.

212. Rizvi NA, Riely GJ, Azzoli CG, et al. Phase I/II trial of weekly intravenous 130-nm albumin-bound paclitaxel as initial chemotherapy in patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:639-643.



213. Green MR, Manikhas GM, Orlov S, et al. Abraxane, a novel Cremophor-free, albumin-bound particle form of paclitaxel for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2006;17:1263-1268.

214. Sandler AB, Johnson DH, Herbst RS. Anti-vascular endothelial growth factor monoclonals in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4258s-4262s.

215. Giaccone G. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3235-3242.

216. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.

217. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, et al. Response to treatment and survival of patients with non-small cell lung cancer undergoing somatic EGFR mutation testing. *Oncologist*. 2007;12:90-98.

218. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.

219. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.

220. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373:1525-1531.

221. Patel JD, Hensing TA, Rademaker A, et al. Phase II Study of Pemetrexed and Carboplatin Plus Bevacizumab With Maintenance Pemetrexed and Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3284-3289.

222. 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 randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-1440.

223. Cappuzzo 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. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009;27:8001-.

224. Patterson GA, Ginsberg RJ, Poon PY, et al. A prospective evaluation of magnetic resonance imaging, computed tomography, and mediastinoscopy in the preoperative assessment of mediastinal node status in bronchogenic carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;94:679-684.

225. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1900-1905.

226. Tournoy KG, Maddens S, Gosselin R, Van Maele G, van Meerbeeck JP, Kelles A. Integrated FDG-PET/CT does not make invasive staging of the intrathoracic lymph nodes in non-small cell lung cancer redundant: a prospective study. *Thorax*. 2007;62:696-701.

227. 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;131:822-829; discussion 822-829.

228. Dillemans B, Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M. Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8:37-42.

229. Arita T, Kuramitsu T, Kawamura M, et al. Bronchogenic carcinoma: incidence of metastases to normal sized lymph nodes. *Thorax*. 1995;50:1267-1269.



230. McLoud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, et al. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology*. 1992;182:319-323.

231. Seely JM, Mayo JR, Miller RR, Muller NL. T1 lung cancer: prevalence of mediastinal nodal metastases and diagnostic accuracy of CT. *Radiology*. 1993;186:129-132.

232. Kerr KM, Lamb D, Wathen CG, Walker WS, Douglas NJ. Pathological assessment of mediastinal lymph nodes in lung cancer: implications for non-invasive mediastinal staging. *Thorax*. 1992;47:337-341.

233. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2090-2096.

234. Kernstine KH, Trapp JF, Croft DR, et al. Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 1998;17:458.

235. Kernstine KH, Stanford W, Mullan BF, et al. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1022-1028.

236. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:3333-3339.

237. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ojha B. Restaging patients with N2 (stage IIIa) non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131:1229-1235.

238. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med*. 2000;343:254-261.

239. Manente P, Vicario G, Piazza F, et al. Does PET/CT modify the therapeutic approach in medical oncology? *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2008;26:17525-.

240. Maziak DE, Darling GE, Incullet RI, et al. Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151:221-228, W-248.

241. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009;361:32-39.

242. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and clinical integration. *Eur Respir J*. 2009;33:201-212.

243. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*. 2005;37:833-839.

244. Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest*. 2006;130:710-718.

245. Mayr NA, Hussey DH, Yuh WT. Cost-effectiveness of highcontrast-dose MR screening of asymptomatic brain metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:215-217.

246. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, et al. Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:31-36.

247. Rusch VW, Kraut MJ, Crowley J, et al. Induction chemoradiotherapy and surgical resection for non-small cell lung



carcinomas of the superior sulcus (pancoast tumors): Mature results of Southwest Oncology Group trial 9416 (Intergroup trial 0160). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003 22:(abstr 2548).

248. Barnes JB, Johnson SB, Dahiya RS, Temes RT, Herman TS, Thomas CR, Jr. Concomitant weekly cisplatin and thoracic radiotherapy for Pancoast tumors of the lung: pilot experience of the San Antonio Cancer Institute. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:90-92.

249. Rusch VW, Giroux DJ, Kraut MJ, et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:472-483.

250. van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:442-450.

251. Nakagawa T, Okumura N, Miyoshi K, Matsuoka T, Kameyama K. Prognostic factors in patients with ipsilateral pulmonary metastasis from non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28:635-639.

252. Lee JG, Lee CY, Kim DJ, Chung KY, Park IK. Non-small cell lung cancer with ipsilateral pulmonary metastases: prognosis analysis and staging assessment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:480-484.

253. Oliaro A, Filosso PL, Cavallo A, et al. The significance of intrapulmonary metastasis in non-small cell lung cancer: upstaging or downstaging? A re-appraisal for the next TNM staging system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:438-443; discussion 443.

254. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;83:1-11.

255. Rice TW. Thoracoscopy in the staging of thoracic malignancies. In: Kaiser LR, Daniel TM, eds, eds. *Thoracoscopic Surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1993:153-162.

256. Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolero PC. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1978;74:640-642.

257. Burt M, Wronski M, Arbit E, Galicich JH. 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; discussion 410-391.

258. Alexander E, 3rd, Moriarty TM, Davis RB, et al. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:34-40.

259. Raviv G, Klein E, Yellin A, Schneebaum S, Ben-Ari G. Surgical treatment of solitary adrenal metastases from lung carcinoma. *J Surg Oncol*. 1990;43:123-124.

260. Reyes L, Parvez Z, Nemoto T, Regal AM, Takita H. Adrenalectomy for adrenal metastasis from lung carcinoma. *J Surg Oncol*. 1990;44:32-34.

261. Burkes RL, Ginsberg RJ, Shepherd FA, et al. Induction chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin for stage III unresectable non-small-cell lung cancer: results of the Toronto Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 1992;10:580-586.

262. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer*. 1993;9:383-390.

263. Rusch VW, Albain KS, Crowley JJ, et al. Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small-cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:97-104; discussion 104-106.

264. Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:153-158.

265. Roth JA, Fossella F, Komaki R, et al. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery

5



alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:673-680.

266. Pisters K, Vallieres E, Bunn P, et al. S9900: A phase III trial of surgery alone or surgery plus preoperative (preop) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23:LBA7012-.

267. Pisters K, Vallieres E, Bunn PA, Jr., et al. S9900: Surgery alone or surgery plus induction (ind) paclitaxel/carboplatin (PC) chemotherapy in early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): Follow-up on a phase III trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2007;25:7520-.

268. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352:257-263.

269. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:2998-3006.

270. Gelb AF, Tashkin DP, Epstein JD, Szeftel A, Fairshter R. Physiologic characteristics of malignant unilateral main-stem bronchial obstruction. Diagnosis and Nd-YAG laser treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:1382-1385.

271. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25:1423-1436.

272. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100:2613-2621.

273. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2009;27:5255-5261.

274. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2184-2191.

275. Mezger J, von Pawel J, Reck M. Bevacizumab (Bv) single-agent maintenance following Bv-based chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from an exploratory analysis of the AVAiL study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2009;27:e19001-.

276. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. 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.

277. Socinski MA, 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. *J Clin Oncol*. 2002;20:1335-1343.

278. Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res*. 2007;13:5150-5155.

279. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:1999-2006.

280. Nguyen KS, Kobayashi S, Costa DB. Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer*. 2009;10:281-289.



281. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009;28 Suppl 1:S24-31.

282. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:2354-2362.

283. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2095-2103.

284. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.

285. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:123-132.

286. Demarinis F, Paul S, Hanna N, Chang Yao Tsao T, Adachi S, Lim HL. Survival update for the phase III study of pemetrexed vs docetaxel in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006;24:7133-.

287. Ramlau R, Gervais R, Krzakowski M, et al. Phase III study comparing oral topotecan to intravenous docetaxel in patients with pretreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2800-2807.

**Acceso al documento en formato PDF en la siguiente dirección electrónica:
http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2011/13052011_RJ_163_2011.pdf**



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Organismo Público Ejecutor

Av. Angamos Este 2520. Lima - 34 Telf: 201-6500 Fax: 620-4991 Web: www.inen.sld.pe
e-mail: postmaster@inen.sld.pe
arodriguez@inen.sld.pe