



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

N° 650-2013-J/INEN



REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 31 de DICIEMBRE del 2013



VISTOS: El Informe N° 148-2013-DNCC-DICON/INEN, de fecha 27 de diciembre del 2013, suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 147-2013-DIMED/INEN, emitido por el Director General de la Dirección de Medicina.



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, hoy Organismo Público Ejecutor;



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 literal g) del Artículo 6° que es 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, como es de apreciarse de los documentos de vistos, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA, MIELOMA MÚLTIPLE, MESOTELIOMA MALIGNO, TIMOMA, CARCINOMA TIMICO, PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS, NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA, TROBOBLASTICA GESTACIONAL, CANCER



DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS, CANCER DE ESOFAGO, CANCER HEPATOCELULAR, CANCER DE ENDOMETRIO 1.2, CANCER DE OVARIO, CANCER GASTRICO, CANCER DE MAMA, CANCER DE COLON, CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO, CANCER DE CUELLO UTERINO, NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL, CANCER DE PROSTATA, NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA, CANCER TESTICULAR, LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS), emitidas por el Departamento de Oncología Médica del INEN, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;



Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaría General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Dirección de Cirugía, Dirección de Radioterapia, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;

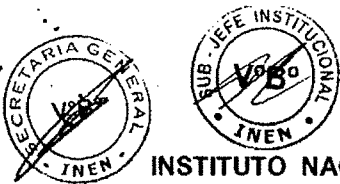


SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica:



1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA.
2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.
3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA.
4. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE.
5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MESOTELIOMA MALIGNO.
6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TIMOMA, CARCINOMA TIMICO.
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS.
8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA.
9. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TROBOBLASTICA GESTACIONAL.
10. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
11. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ESOFAGO.
12. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER HEPATOCELULAR.
13. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ENDOMETRIO 1.2.
14. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE OVARIO.
15. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER GASTRICO.
16. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE MAMA.
17. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE COLON.
18. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.
19. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE CUELLO UTERINO.
20. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL.
21. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PROSTATA.
22. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA.
23. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER TESTICULAR.
24. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS).



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 650-2013-J/INEN



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



ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.

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



REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Tatiana Vidaurre Rojas
M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PULMÓN A CÉLULAS NO PEQUEÑAS



Lima- Perú
2013



Jefa Institucional

M.C Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Sub Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Directora General de la Dirección de Medicina

Dr. Henry Gómez Moreno
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C Carlos Santos Ortiz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



Autores:
Departamento de Oncología Médica



Revisión y validación
Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



GUÍA PRÁCTICA CLÍNICA CÁNCER DE PULMÓN A CÉLULAS NO PEQUEÑAS

I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1 NOMBRE CÁNCER DE PULMÓN A CÉLULAS NO PEQUEÑAS

1.2. CODIGO CIE-10

C34Tumor maligno de los bronquios y del pulmón.

- C34.0 Tumor maligno del bronquio principal, carina, hilio pulmonar.
- C34.1 Tumor maligno del lóbulo superior, bronquio o pulmón.
- C34.2 Tumor maligno del lóbulo medio, bronquio o pulmón.
- C34.3 Tumor maligno del lóbulo inferior, bronquio o pulmón.
- C34.8 Lesión de sitios contiguos de los bronquios o pulmón
- C34.9 Tumor maligno de los bronquios o pulmón parte no especificada

II. DEFINICIÓN

2.1. DEFINICIÓN

Comprende un grupo de neoplasias que se originan en los bronquios o el parénquima pulmonar

2.2. ETIOLOGÍA

Hábitos nocivos: Tabaquismo o exposición al humo del tabaco.

Ambientales: Gas radón, asbestos, bis (clorometil) éter, hidrocarburos poli cíclicos aromáticos, cromo, níquel y compuestos orgánicos del arsénico, combustión de biomasa (leña).

Otros: Inflamación pulmonar recurrente, "cicatrices" pulmonares secundarias a TBC.

Antecedentes: Historia familiar previa.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

CARCINOGENÉISIS PULMONAR

El proceso de iniciación y progresión tumoral implican una multitud de pasos que abarcan daño en el ADN y las mutaciones inducida por el humo tabaco.

Aunque el consumo de tabaco sigue siendo el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, sólo el 10% de los fumadores desarrollan cáncer de pulmón.

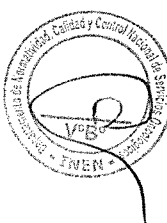
Las diferencias interindividuales en la susceptibilidad modulada por factores genéticos y epigenéticos juegan un papel importante en la carcinogénesis pulmonar.

MUTACIONES SOMÁTICAS DEL ADN

Mutaciones somáticas múltiples contribuyen a la transformación maligna.

Las mutaciones a nivel cromosómico (3p, 9p21, 12p, 17p13, 13q) en forma de pérdida de heterocigosidad, translocaciones, delaciones y mutaciones puntuales.

La secuenciación del genoma completo muestra no sólo las mutaciones identificadas previamente en K-ras, TP53 y CDK4 sino numerosas mutaciones menos bien descritas en los genes, como NEK9 y MUC.



DESARROLLO DE PULMÓN Y VÍAS RESPIRATORIAS

La ontología de pulmón de células del tumor se determina por las consecuencias de la activación transcripcional de genes y / o eventos de represión que recapitulan el desarrollo embrionario pulmonar.

El cáncer de pulmón por estudios de expresión de genes muestran similitudes entre firmas obtenidas de tumores humanos de pulmón y firmas propias de pulmón normal en desarrollo.

Las células madre de cáncer de pulmón incluyen células basales que expresan p63 y cito queratinas 5, las células epiteliales que expresan la glicoproteína transmembrana 5, CD133, células cancerosas aisladas con alta actividad de aldehído dehidrogenasa-1

COPIA DE ADN ALTERACIONES DE ADN ALTERACIONES NUMÉRICAS Y REORDENAMIENTOS DEL GEN

Las anomalías cromosómicas incluyen amplificaciones, deleciones y reordenamientos. La proteína EML4/ALK representa una fusión entre ALK y EML4 que está presente en aproximadamente el 4 % de NSCLC.

SOX2, situado en el cromosoma 3q26.33, es un gen del factor de transcripción implicado en el desarrollo del intestino anterior y se ha demostrado que va a amplificarse en SCC.

Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1 se amplifica selectivamente en SCC.

EPIGENÉTICA

Los cambios epigenéticos en el genoma humano a nivel de remodelación de la cromatina, modificaciones de las histonas y la metilación del ADN pueden alterar los patrones de expresión de los genes supresores de tumores y oncogenes críticos para influir en la transformación maligna.

Hipermetilación e hipo metilación de las islas CpG representan el hallazgo más común, que van desde 15 % a 80 % en los casos de cáncer de pulmón.

Los genes involucrados que se han descrito incluyen CDKN2A, FHIT, APC, p16 y RASSF1A.

2.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

EEUU 1999-2005

Incidencia: Hombres: 89.3 x 100 000, Mujeres: 54.9 x 100 000 (habitantes/año)

Tasa de Mortalidad: Hombres: 73.3 x 100 000, Mujeres: 40.9 x 100 000(habitantes/año)

Edad Mediana: 71 años

PERU

Lima metropolitana 1994-1997 (TC)

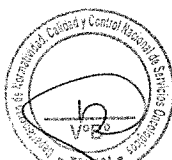
Incidencia: Hombres: 11.24 x 100 000, Mujeres: 6.74 x 100 000(habitantes/año)

Mortalidad: Hombres 9.47 x 100 000, Mujeres: 5.41 x 100 000(habitantes/año)

Arequipa 2002-2003 (TC)

Incidencia: Hombres: 7.11 x 100 000, Mujeres: 6.85 x 100 000(habitantes/año)

Mortalidad: Hombres: 3.49 x 100 000, Mujeres: 2.16 x 100 000(habitantes/año)



Trujillo 1996-2002 (TC)

Incidencia: Hombres: 3.3 x 100 000, Mujeres: 2.9 x 100 000(habitantes/año)

Mortalidad: Hombres: 3.5 x 100 000, Mujeres: 3.2 x 100 000(habitantes/año)

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

3.1. MEDIO AMBIENTE

- Exposición del humo de tabaco de segunda mano
- Arsénico
- Asbestos y silicio
- Berilio
- Gas radioactivo: Radón

Productos de combustión del Diesel

3.2. ESTILOS DE VIDA

Exposición a tóxicos ambientales

Exposición a humo de leña

Tabaco de segunda mano

Exposición a diesel

3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO).

- Existe evidencia que sugiere que uno o varios genes pueden incrementar el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar en la población general.
- Un locus en el cromosoma 6q pudiese identificar a individuos de alto riesgo.

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SINTOMAS

Los pacientes se presentan con lesiones tumorales localizadas a nivel pulmonar y/o árbol bronquial, los síntomas son inespecíficos y están en relación a la localización de la enfermedad pudiendo tener manifestaciones relacionadas con extensión local de la lesión tumoral, sus metástasis o manifestaciones paraneoplásicas.

- Tos.
- Disnea (acortamiento de la respiración).
- Pérdida de peso.
- Dolor torácico.
- EPOC.
- Hemoptisis o esputo hemoptoico.
- Infecciones recurrentes, incluso neumonía que no responde completamente al tratamiento antibiótico.
- Síndrome de Pancoast
- Síndrome de Horner
- Derrame pericardico
- Derrame pleural



Distribución anatómica de las metástasis

Sitio de metástasis	Escamosos (%)	Células pequeñas (%)	Células grandes (%)	Adenocarcinoma (%)
Ganglio linfático	137 (54)	163 (85)	135 (76)	42 (75)
Hígado	58 (23)	122 (54)	67 (38)	26 (47)
Adrenales	54 (21)	84 (44)	69 (39)	17 (30)
Hueso	59 (21)	75 (39)	53 (30)	23 (41)
SNC	26 (17)	45 (42)	30 (24)	13 (39)
Riñón	39 (15)	28 (14.5)	24 (13.5)	11 (20)
Páncreas	9 (3.5)	46 (24)	25 (14)	3 (5)
Pulmón	31 (12)	13 (7)	15 (8)	8 (14)
Pleura	18 (7)	21 (11)	9 (5)	3 (5)
Total	255	191	179	56

- Line DH, Deeley TJ. The necropsy findings in carcinoma of the bronchus.
- Br J Dis Chest 1971;65:238–242

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

Síndromes para neoplásicos

Manifestaciones endocrinas

- Hipercalcemia
- Hiponatremia
- Síndrome de Cushing
- Ginecomastia
- Hipoglicemia
- Acromegalia

Manifestaciones neurológicas

- Mielo patía necrotizante
- Sínd. Eaton Lambert
- Retinopatía
- Neuropatía periférica
- Degeneración cerebellar
- Encefalitis límbica
- Opsomoclonus

Musculoesqueléticas – vasculares

- Dedos en palillo de tambor
- Dermatomiositis
- Vasculitis
- Polimiositis miopatía
- Lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones hematológicas

- Anemia hemolítica autoinmune
- Leucocitosis
- Eosinofilia
- Monocitosis
- Trombocitosis
- Púrpura trombocitopénica
- Tromboflebitis
- Síndrome de Trousseau
- Endocarditis trombótica
- CID

Manifestaciones renales

- Acidosis láctica
- Hiperuricemia
- Hipertensión
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía membranosa

Manifestaciones sistémicas

- Fiebre
- Caquexia
- Anorexia

Manifestaciones dermatológicas

- Acantosis nigricans
- Melanosis
- Enfermedad de Bazex
- Tilosis
- Eritrodermia
- Eritema anular centrifugo
- Eritema getatum repens
- Eritema multiforme



V. DIAGNÓSTICO

5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

- Debe establecerse el diagnóstico histológico de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.
- Los especímenes citológicos o histológicos pueden obtenerse del tumor primario, ganglio linfático, la metástasis a distancia o derrame maligno.
- El material puede ser obtenido por biopsia de broncoscopio, tru-cut, biopsia aspiración con aguja o biopsia quirúrgica.
- En general se debe usar el procedimiento menos invasivo.
- La calidad y la cantidad de la muestra deben permitir una clasificación histológica adecuada y análisis de la mutación correspondiente.

CIE-10 ICD-0-3 HISTOLOGIA

Debe establecerse el diagnóstico histológico de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, Código de morfología de la clasificación internacional de enfermedades para oncología (ICD-O) y la nomenclatura sistematizada de medicina.

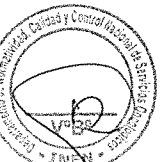
El comportamiento tumoral se clasifica como 0= tumores benignos, 3= tumores malignos y 1= para tumores borderline o de comportamiento incierto.

La clasificación histológica estándar de los tumores pulmonares es la propuesta por la OMS y la Asociación Internacional Para el Estudio de Cáncer de pulmón (IASLC)

Existe cuatro tipos histológicos fundamentales de cáncer de pulmón reconocidos por la OMS: carcinoma de células escamosas, Adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas.

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES DE PULMÓN DE ACUERDO A LA OMS

Tumores malignos epiteliales	ICD
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	8070/3
Papilar	8052/3
Células claras	8084/3
Células pequeñas	8073/3
Basaloide	8083/3
CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS	8041/3
ADENOCARCINOMA	8140/3
Adenocarcinoma subtipo mixto	8255/3
Adenocarcinoma acinar	8550/3
Adenocarcinoma papilar	8260/3
Carcinoma bronquioloalveolar	8250/3
No mucinoso	8252/3
Mucinoso	8253/3
Mixto o no mucinoso indeterminado	8253/3
Adenocarcinoma solido con producción de mucina	8230/3
Adenocarcinoma fetal	8333/3
Carcinoma mucinoso	8480/3
Cistoadenocarcinoma mucinoso	8470/3
Adenocarcinoma en células de anillo de sello	



Adenocarcinoma de células claras	8490/3
	8310/3
CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES	8012/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8012/3
Carcinoma neuroendocrino de combinado de células grandes	8013/3
Carcinoma basaloide	8123/3
Carcinoma linfoepitelioma Like	8082/3
Carcinoma de células claras	8310/3
Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide	8014/3
CARCINOMA ADENOESCAMOSO	8560/3
CARCINOMA SARCOMATOIDE	8033/3
Carcinoma pelo mórfico	8022/3
Carcinoma células espinosas	8032/3
Carcinoma de células gigantes	8031/3
Carcinosarcoma	8980/3
Blastoma pulmonar	8972/3
TUMOR CARCINOIDE	8243/3
Carcinoide típico	8240/3
Carcinoide atípico	8249/3
TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma adenoide quístico	8200/2
Carcinoma epithelial-mioepitelial	8562/3

5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La presentación de nódulo pulmonar solitario incluye:

- Metástasis
- Procesos infecciosos: micosis, tuberculosis
- Procesos granulomatosos crónicos
- Sarcoidosis pulmonar

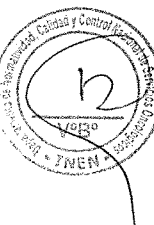
VI. EXÁMENES AUXILIARES

6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

- Historia clínica debe incluir performance estatus y pérdida de peso, exposición a tóxicos
- Examen físico completo.
- Análisis de sangre: Hemograma completo con conteo plaquetario, perfil de coagulación, bioquímica hepática y renal.
- Marcadores tumorales: CEA y Cyfra-21

6.2. IMÁGENES

- Gammagrafía ósea (opcional)
- Resonancia Magnética Nuclear encefálica
- Tomografía de tórax y abdomen superior (incluyendo glándulas suprarrenales)
- Estudio de PET/CT



6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Estudios Moleculares
- Evaluación del estado de mutación del EGFR.
- Evaluación del estado de translocación de ALK – ROS – RET
- Estudios especiales de patología

Diferenciación entre Adenocarcinoma primario pulmonar vs metastásico

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO PARA DIFERENCIAR ADENOCARCINOMA PRIMARIO PULMONAR DE ADENOCARCINOMA METASTÁSICO			
		COLÓN	PRÓSTATA
TTF-1	Positivo	Negativo	-----
CK 7	Positivo	Negativo	Negativo
CK 20	Negativo	Positivo	Negativo
Otros		CDX-2	PSA, Fosfatasa alcalina

Diferenciación entre Adenocarcinoma vs Mesotelioma

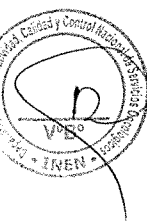
	ADENOCARCINOMA	MESOTELIOMA
CEA	Positivo	Negativo
B72.3	Positivo	Negativo
Ver. EP4	Positivo	Negativo
MOC31	Positivo	Negativo
WT-1	Negativo	Positivo
CALRETININA	Negativo	Positivo
D2-40	Negativo	Positivo
CK 5/6	Negativo	Positivo

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1. ESTADIAJE

Los pacientes deben ser adecuadamente estratificados de acuerdo a los criterios de AJCC

TX	El tumor primario no puede ser evaluado, o tumor probado por presencia de células malignas en esputo o lavado bronquial, pero no es visualizado por imágenes o broncoscopia.
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	≤3 cm en su mayor dimensión, rodeado por pulmón y pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal al bronquio lobar (por ejemplo: no en el bronquio principal)
T1a	≤2 cm en su mayor dimensión.
T1b	>2-3 cm en su mayor dimensión.
T2	En bronquio principal a >3 cm pero ≤ 7cm o tumor con alguno de los siguientes hallazgos: • Compromiso del bronquio principal. • ≥2cm distal a la carina. • Invade la pleura visceral. • Asociado con atelectasias o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar pero que no compromete todo el pulmón.
T2a	>3cm, pero ≤5 cm en su mayor dimensión.
T2b	>5 cm, pero ≤7 cm en su mayor dimensión.
T3	>7 cm o tumor que invade una de las siguientes estructuras: - Compromete pared del tórax (incluyendo los tumores del sulcus superior). - Diafragma. - Nervio frénico.



	Pericardio parietal.
	Pleura mediastinal.
	Tumores en el bronquio principal a <2 cm de la carina
	Atelectasia total
	Nódulos separados en el mismo lóbulo
T4	Compromete mediastino, corazón, grandes vasos, carina, traquea, esófago, cuerpo vertebral, nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsilateral diferente.
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales
N1	Ganglios peribronquiales ipsilaterales y/o Hiliares ipsilaterales y nódulos intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa.
N2	Ganglios subcarinales y/o mediastinales ipsilaterales.
N3	Ganglios mediastinales contralaterales o hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales, o supraclaviculares.
M1	Metástasis a distancia
	Nódulos pulmonar separado en un lóbulo contralateral, tumor con nódulos
M1a	pleurales, o derrame pleural /pericárdico maligno
	Metástasis a distancia
M1b	

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS

Sexta edición	Septima edición	N0	N1	N2	N3
T / M	T / M				
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 5cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5–7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (> 7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasión		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulos en el mismo lóbulo)		IIB	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	IV

7.2. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TEMPRANA EC I - III A

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

- La reseccabilidad de una tumoración debe ser evaluada por un cirujano de tórax certificado, quien realiza cirugía en cáncer de pulmón como parte de su práctica quirúrgica.
- Se recomienda resección sobre la ablación (ablación por radiofrecuencia, crioterapia, radiación estereotáxica).
- Debe realizarse una resección pulmonar anatómica.
- Resección sub-lobar: La segmentectomía, los bordes de sección deben alcanzar márgenes de resección $\geq 2\text{cm}$ o $\geq$ al tamaño del nódulo.

- La resección sub-lobar siempre debe tener un muestreo apropiado de las estaciones ganglionares N1 y N2, a menos que esto no sea técnicamente posible sin incrementar el riesgo quirúrgico.
- Reserva pulmonar pobre u otras comorbilidades de importancia contraindican lobectomía.
- La cirugía torácica video-asistida es un procedimiento razonable y aceptable en pacientes sin una contraindicación anatómica o quirúrgica, de manera que no haya limitaciones para realizar una resección cirugía torácica oncológica estándar.
- La resección anatómica conservadora de parénquima pulmonar (lobectomía en manga) es preferida sobre la neumectomía, siempre y cuando se puedan alcanzar bordes de sección negativos.
- El mapeo y la resección de las estaciones N1 y N2 (un mínimo de tres ganglios en muestreo de la estación N2 o resección ganglionar completa).
- En los pacientes sometidos a resección en enfermedad IIIA (N2) se recomienda una resección ganglionar mediastinal ipsilateral.
- Paciente con estadio patológico II o más deben ser referidos a un médico oncólogo para su evaluación.
- Considerar referir a un médico oncólogo en EC IB, y considerar referir a un radioterapeuta en EC IIIA.

RECOMENDACIONES PARA CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS EC I.

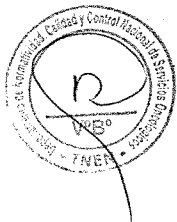
En los pacientes candidatos a cirugía la primera opción es la resección quirúrgica, la segmentectomía se prefiere sobre la lobectomía, rara vez se requiere de una neumonectomía. En centros altamente especializados cada vez se usa más la lobectomía mínimamente invasiva asistida por video (tumores < 5cm). (Nivel de evidencia I)

En pacientes que no son candidatos a cirugía por su estado general se puede emplear radioterapia (fraccionada o conformacional estereotáctica). (Nivel de evidencia I)

7.3. TRATAMIENTO ADYUVANTE RACIONAL DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

La historia del tratamiento adyuvante se inicia en la década de 1960 y 1970 con el uso de agentes alquilantes y de inmunomoduladores inespecíficos como levamisol o BCG. Todas estas drogas usadas en este contexto no tienen actividad en cáncer pulmonar de células no pequeñas.

La supervivencia de los pacientes portadores de cáncer pulmonar operado está relacionado al estadio clínico, aun en EC I-A completamente resecado, el riesgo de recurrencia y muerte es de alrededor de un 30 % en los 5 años seguidos a la cirugía. El principal patrón de recurrencia es metástasis a distancia y una pequeña proporción de alrededor del 10 % es intratorácica, más del 80 % de las recurrencias ocurren en los dos años seguidos a la cirugía.



PATRONES DE RECURRENCIA

Autor	Estadio Clínico	Pacientes, #.	Torax, %	Distancia, %
Feld et al	T1N0	162	9	17
	T2N0	196	11	30
Pairolero et al	T1N0	170	6	15
	T2N0	158	6	23
Thomas et al	T1N0 escamoso	226	5	7
	T1N0 No escamoso	346	9	17

7.3.1. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

- EC I – A No se recomienda tratamiento adyuvante
- EC I – B Considerar tratamiento adyuvante en aquellos pacientes que presentan Tumores mayores de 4 cm
- EC II – III Se recomienda tratamiento adyuvante, 4 cursos de quimioterapia basada En el esquema Cisplatino- Vinorelbine

7.3.2. ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE

Cisplatino 50mg/m² EV inf 3h día 1-8
 Vinorelbina 25mg/m² EV día 1-8-15 y 22
 Cada 4 semanas por 4 ciclos
 (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO - VINORELBINE

Cisplatino 100mg/m² EV día 1
 Vinorelbina 30mg/m² EV día 1-8-15 y 22
 Cada 4 semanas por 4 ciclos
 (Nivel de evidencia I)

CISPLATINO - VINORELBINE

Cisplatino 75-80 mg/m² EV día 1
 Vinorelbina 25-30 mg/m² EV días 1 + 8
 cada 21 días por 4 ciclos

CISPLATINO - ETOPOSIDO

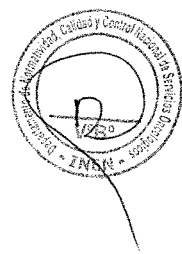
Cisplatino 100 mg/m² EV día 1
 Etoposido 100 mg/m² EV días 1-2-3
 Cada 28 días por 4 ciclos

CISPLATINO -GEMCITABINA

Cisplatino 75 mg/m² EV día 1
 Gemcitabina 1250 mg/m² EV días 1, 8
 Cada 21 días por 4 ciclos

CISPLATINO -DOCETAXEL

Cisplatino 75 mg/m² EV día 1
 Docetaxel 75 mg/m² EV día 1
 Cada 21 días por 4 ciclos



CISPLATINO - PEMETREXED

Pemetrexed 500 mg/m EV día 1

Cisplatino 75 mg/m EV día 1

Solo para adenocarcinoma y carcinoma de células grandes y NSCLC NOS

Cada 21 días por 4 ciclos

7.4. TRATAMIENTO EC III-A Y III-B SIN DERRAME**RACIONAL DEL TRATAMIENTO EC III**

El estándar de manejo de los pacientes con puntuación funcional de Karnofsky de 70 a 100 y una mínima pérdida de peso con cáncer de pulmón localmente avanzado no resecable (estadio IIIA - IIIB) es la modalidad combinada de quimioterapia basada en platino asociado a Radioterapia. Curran et al presento los resultados del RTOG 9410 un ensayo aleatorio que compara quimio-radioterapia secuencial y concurrente. La supervivencia a los 4 años con el concurrente cisplatino / Vinblastina y radioterapia fue de 21%, frente al 12% con el tratamiento secuencial ($P = 0,04$).

Los estudios aleatorizados muestran una mejor supervivencia en los pacientes con enfermedad no resecable EC III cuando son tratados con quimioterapia concurrente a radioterapia comparados a tratamiento secuencial.

Un estudio del RTOG comparó cisplatino / Vinblastina conjuntamente con Radioterapia o posterior a la Radioterapia. El grupo concurrente mostró mejor mediana de supervivencia: 17 vs 14,6 meses, así como de supervivencia global: 21 % vs 12 %.

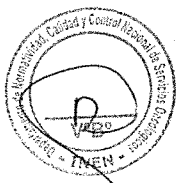
Los regímenes de tratamiento estudiados en combinación con la radioterapia incluyen cisplatino / Vinblastina y cisplatino / Etopósido.

En los pacientes mayores o con comorbilidades y contraindicaciones al uso de Cisplatino puede usarse como alternativa la combinación de Carboplatino / Paclitaxel semanal, basado en el resultados de un estudio de fase II, que mostró una supervivencia media de 16,7 meses.

La quimioterapia de consolidación después de la quimio radioterapia no mostró mejoría en la supervivencia en un estudio de fase III, demostró ser más tóxico y no se recomienda fuera de un ensayo clínico.

Quimio radioterapia seguida de resección quirúrgica en los estudios no controlados de fase II sugieren un posible beneficio de supervivencia. Pero el estudio fase III mostró sólo una tendencia no significativa hacia una mejor la supervivencia global a los 5 años de 27 % vs 20 % a pesar de una mejora en la supervivencia libre de progresión. La tasa de mortalidad postoperatoria fue mayor en los pacientes sometidos a resección quirúrgica.

Luego de la quimioterapia neo-adyuvante seguido de La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) estudio no pudo demostrar ningún beneficio de la resección más radioterapia después de la quimioterapia neo adyuvante en pacientes con estadio IIIA (N2) enfermedad.



En un pequeño estudio realizado en pacientes que eran ganglios negativos con NSLSC T3 y T4, quimio radioterapia neo adyuvante seguida de cirugía llevado a una mejor supervivencia. [118]

7.4.1. ESQUEMAS DE QUIMOTERAPIA + RADIOTERAPIA CONCURRENTE

CISPLATINO + ETOPOSIDO + RADIOTERAPIA

- Cisplatino 50 mg/m días 1, 8, 29, 36
- Etoposido 50 mg/m días 1-5 y 29-33
- RT al tórax en forma concurrente

CISPLATINO + VINBLASTINA + RADIOTERAPIA

- Cisplatino 100 mg/m días 1,29
- Vinblastina 5 mg/m /semanal x 5 semanas
- RT concurrente

CARBOPLATINO + PEMETREXED

- Carboplatin AUC 5 día 1
- Pemetrexed 500 mg/m día 1
- Cada 21 días concurrente con RT al tórax por 4 ciclos (en no escamosos)

CISPLATINO + PEMETREXED

- Cisplatino 75 mg/m día 1
- Pemetrexed 500 mg/m día 1
- Cada 21 días concurrente con RT

7.4.2. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA SECUENCIAL CON RADIOTERAPIA

CISPLATINO + VINBLASTINA

- Cisplatino 100 mg/m on day 1, 29;
- Vinblastine 5 mg/m /weekly on days 1, 8, 15, 22, 29;
- seguido de RT

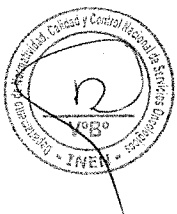
PACLITAXEL + CARBOPLATINO

- Paclitaxel 200 mg/m en 3 horas
- Carboplatino AUC 6
- Cada semana por 2 ciclos
- Seguido de RT al tórax

7.4.3. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA CONCURRENTE SEGUIDO DE QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACION

CISPLATINO + ETOPOSIDO

- Cisplatino 50 mg/m on días 1, 8, 29, 36; etoposide 50 mg/m days 1-5, 29-33; concurrent thoracic RT followed by Cisplatino 50 mg/m and
- etoposide 50 mg/m x 2 additional cycles (category 2B)



PACLITAXEL + CARBOPLATINO

- Paclitaxel 45-50 mg/m weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT followed by 2 cycles of paclitaxel 200 mg/m and carboplatin AUC 6 (category 2B)

7.5. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA EC III-B CON DERRAME PLEURAL Y IV PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO MÉDICO

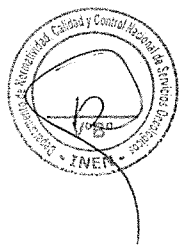
1.- RECOMENDACIONES PARA INDICAR TRATAMIENTO

- Son factores pronósticos: pérdida de peso, estado de actividad y género
- Los pacientes con buen estado de actividad se benefician de la quimioterapia basada en una sal de platino en combinación con una droga de tercera generación.
- La quimioterapia basada en platino mejora la sobrevida y la calidad de vida comparada a la mejor terapia de soporte
- Los pacientes con estados de actividad ECOG 3-4 no se benefician de quimioterapia
- Es importante definir la histología antes del inicio del tratamiento
- Es importante el estudio de la presencia de mutaciones en todos los pacientes que presentan histología no escamosa
- La combinación cisplatino / Gemcitabina se recomienda para pacientes con histología escamosa.
- La combinación de dos drogas que incluyen una sal de platino son las recomendadas la adición de una tercera droga citotóxica aumenta la tasa de respuesta, pero no la supervivencia.
- La monoterapia basada en platino son una alternativa razonable en pacientes con PS 2 o ancianos.
- Cisplatino o Carboplatino han demostrado ser eficaces en combinación con cualquiera de los siguientes agentes: Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabina, Etopósido, Vinblastina, Vinorelbina, Aclitaxel, Pemetrexed o Paclitaxel unido a albúmina.
- Combinaciones de agentes de tercera generación sin platino son alternativas razonables para los pacientes que no pueden recibir sales de platino

2.- QUIMIOTERAPIA COMPARADA CONTRA MEJOR TERAPIA DE SOPORTE

La demostración de los beneficios de la quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) proviene de un meta-análisis publicado en 1995, que incluyó 11 ensayos y 1.190 pacientes. [NSCLC Collaborative Group 1995] en este análisis se evidencia una mejor supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia basada en cisplatino en comparación con los que recibieron tratamiento de soporte HR: 0,73, $p < 0,0001$, pero este beneficio se observó con regímenes que comprenden sales de platino.

Una actualización de este análisis, que incluyó 16 ensayos con un total de 2.714 pacientes, confirmó el beneficio de supervivencia previamente identificado HR: 0,77, $p \leq 0,0001$. [NSCLC Meta-análisis Collaborative Group 2008] el estudio actualizado también no demostró ninguna diferencia en el beneficio derivado de la quimioterapia



por subgrupos, incluyendo edad, sexo, estadio, histología o el estado funcional. Sin embargo, el beneficio absoluto de la quimioterapia en 1 año varió de acuerdo con el estado funcional.

3.- CISPLATINO COMPARADO CONTRA CARBOPLATINO

El uso de cisplatino o Carboplatino como el compuesto de platino en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) sigue siendo controvertido. Al elegir cuál de los agentes utilizar se debe considerar la edad, el estado general y las comorbilidades.

Rosell, 2002 comparó cisplatino / Paclitaxel con Carboplatino / Paclitaxel, se reportó una tasa de respuesta similar: 25 % vs 28 %, $p = 0,45$, y demostró una mejoría significativa en la supervivencia global 9,8 vs 8,5 meses, HR : 1,2 , IC 90 % : 1,03 a 1,40 a favor de cisplatino / Paclitaxel.

Dos meta - análisis abordan la pregunta de cisplatino comparado con Carboplatino y han arrojado resultados contradictorios

Hotta 2004 en un análisis basado en la literatura que incluyó 8 ensayos y 2.948 pacientes , reportó una tasa de respuesta más alta para la quimioterapia basada en cisplatino HR: . 1.36 IC del 95 %: 1,15 a 1,61, $P < 0,001$, pero no mostró una mejoría en la supervivencia global HR: 1,05, IC del 95 %: 0,91-1,22, $p = 0,515$ un análisis de subconjunto reveló que el tratamiento con un régimen a base de cisplatino tercera generación dio lugar a una mejoría absoluta 11 % en la supervivencia en comparación con el tratamiento con un régimen de base en el Carboplatino tercera generación HR: 1,106, $p = 0,039$.

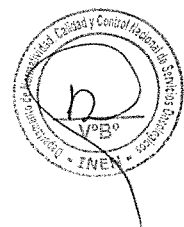
Ardizzoni 2007 en un segundo meta - análisis, que se basa en datos de pacientes individuales e incluyó 9 ensayos con 2.968 pacientes, también informó de una tasa de respuesta más alta de cisplatino en comparación con Carboplatino: 30 % vs 24 %, odds ratio: 1.37, IC 95 % : 1.16 - 1,61 , $p < 0,001$. Pero este análisis también ha demostrado mejorar la supervivencia media a la supervivencia a 1 año de 9,1 meses y 37 % para el Cisplatino y 8,4 meses y 34 % para el Carboplatino. Esta diferencia fue significativa para los pacientes con histología no escamosa HR: 1,12 , IC 95 % : 1.1 a 1.23 y para los tratados con un régimen de platino de tercera generación HR: 1,11 , IC del 95 % : . 01.01 a 01.21

Las toxicidades del tratamiento varió por el agente de platino, los recibieron cisplatino experimentaron más náuseas, vómitos y toxicidad renal, mientras que los pacientes tratados con Carboplatino experimentaron más trombocitopenia

4.- DURACION DEL TRATAMIENTO

Ningún estudio fase III aleatorio ha podido demostrar un beneficio para el aumento de la duración de la quimioterapia basada en dupleta de platino.

Un meta-análisis que incluyó 13 ensayos y 3.027 se reportó una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión HR: 0,75, IC del 95%: 0,69 a 0,81, $p < 0,00001$ y de la supervivencia global HR: 0,92, IC 95%: 0,86-0,99, $p = 0,03$ para quimioterapia de mayor duración.



Estos resultados positivos estadísticamente significativos en la supervivencia global se debe a la inclusión del estudio de Ciuleanu 2009 donde usa terapia de mantenimiento con agente único Pemetrexed.

La duración recomendada del tratamiento es de 4 a 6 ciclos

5.- ESQUEMAS SIN PLATINO

Las terapias sin sales platino pueden considerarse en pacientes en los que no pueden recibir una sal de platino.

D' Addario, 2005 realizaron un meta -análisis basado en la literatura que incluyó estudios de fase II y III de ensayos diseñados para comparar la tasa de respuesta, supervivencia y toxicidad de platino con los regímenes de quimioterapia sin platino. En total, se incluyeron 37 ensayos con 7.633 pacientes en el análisis. La terapia basada en platino se asoció con un aumento del 62 % en el HR de respuesta odds ratio: 1,62, IC del 95 %: 1,46 a 1,8, $P < 0,0001$ y la mejora del 5 % en la supervivencia a 1 año 34 % vs 29 %, $P = 0,0003$.

Cuando se excluyeron los ensayos de un agente no hubo diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a 1 año entre los regímenes basados en platino y regímenes de combinación de tercera generación sin platino

Los regímenes basados en platino se asociaron con tasas significativamente más altas de toxicidad hematológica, nefrotoxicidad, náuseas y vómitos, pero menos neurotoxicidad, neutropenia febril y muertes por toxicidad en comparación con esquemas sin platino.

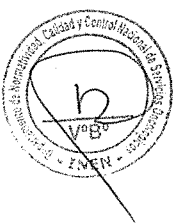
Un segundo meta-análisis basado en la literatura que incluyó 11 ensayos aleatorios de fase III con 4602 pacientes informaron una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de muerte a 1 año, odds ratio: 0,88, IC del 95 %: 0,78 a 0,99, $p = 0,044$ y un menor riesgo de no responder a la quimioterapia odds ratio: 0,87, IC 95%: 0,73-0,99, $p = 0,049$ en los pacientes tratados con quimioterapia basada en platino.

6.- PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO

Los agentes activos para cáncer pulmonar incluyen:

- **Sales de platino:** Cisplatino – Carboplatino
- **taxanos:** Docetaxel – Paclitaxel – Nab Paclitaxel
- **vinca alcaloides:** Vinorelbine
- **Campotecinas:** Irinotecan
- **Antifolatos:** Pemetrexed
- **otros:** Etoposido – Gemcitabina

La selección del tratamiento se basa en la histología se recomienda cisplatino / Gemcitabina en pacientes con histología escamosa y cisplatino / Pemetrexed para aquellos con histología no escamosa. Esto es apoyado por los resultados publicados por Scagliotti y colegas [Scagliotti 2008] que encontraron que los pacientes con carcinoma escamoso tenían mejor supervivencia cuando se trataron con cisplatino y Pemetrexed en comparación con los tratados con cisplatino y Gemcitabina (11,8 vs 10,4 meses, $p = 0,005$). Los pacientes con carcinoma escamoso cuando se tratados con cisplatino y Gemcitabina tienen una supervivencia de 10,8 vs 9,4 meses, $p = 0,05$.



7.5.1 ESQUEMAS RECOMENDADO

CISPLATINO - PACLITAXEL

- Cisplatino 75 mg/m² IV DÍA 1
- Paclitaxel 175 mg/m² IV on day 1

CISPLATINO - GEMCITABINA

- Cisplatino 100 mg/m² IV
- Gemcitabina 1000 mg/m² IV días 1, 8 y 15

CISPLATINO - GEMCITABINA

- Cisplatino 60 mg/m² IV
- Gemcitabina 1000 mg/m² IV días 1 y 8

CISPLATINO - DOCETAXEL

- Cisplatino 75 mg/m² IV
- Docetaxel 75 mg/m² IV

CARBOPLATINO - PACLITAXEL

- Carboplatin AUC 6 IV
- Paclitaxel 175-225 mg/m² IV

CARBOPLATINO – PACLITAXEL DOSIS DENSAS

- Carboplatin AUC 6 IV
- Paclitaxel 90 mg/m² IV on days 1, 8, and 15

CARBOPLATINO – PACLITAXEL UNIDO A ALBUMINA

- Paclitaxel protein bound 100 mg/m² IV días 1, 8 y 15
- carboplatin AUC 6 IV

CARBOPLATINO - DOCETAXEL

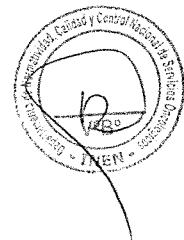
- Carboplatin AUC 6
- Docetaxel 75 mg/m²

CARBOPLATINO - GEMCITABINA

- Carboplatin AUC 5
- Gemcitabina 1250 mg/m² IV días 1 y 8

CISPLATINO - VINORELBINE

- Cisplatino 100 mg/m² IV
- Vinorelbine 25 mg/m² IV días 1 y 8



Eficacia de los esquemas de tratamiento para cáncer de pulmón

estudio	Esquema	N	RR, %	Mediana de supervivencia, Meses
ECOG 1594	Cisplatino + Paclitaxel	288	21	7.8
[Schiller 2002]	Cisplatino + Gemcitabina	288	22	8.1
	Cisplatino + Docetaxel	289	17	7.4
	Carboplatino + Paclitaxel	290	17	8.1
TAX-326	Cisplatino + Docetaxel	406	32	11.3
	Cisplatino + Vinorelbine	394	25	10.1
	Carboplatino + Docetaxel	404	24	9.4
EORTC	Cisplatino + Paclitaxel	159	32	8.1
[Smit 2003]	Cisplatino + Gemcitabina	160	37	8.9
	Paclitaxel + Gemcitabina	161	28	6.7
ILCP	Cisplatino + Gemcitabina	205	30	9.8
[Scagliotti 2002]	Carboplatino + Paclitaxel	204	32	9.9
	Cisplatino + Vinorelbine	203	30	9.5
SWOG	Cisplatino + Vinorelbine	202	28	8.0
[Kelly 2001]	Carboplatino + Paclitaxel	206	25	8.0
FACS	Cisplatino + Irinotecan	145	31	13.9
[Ohe 2007]	Carboplatino + Paclitaxel	145	32	12.3
	Cisplatino + Gemcitabina	146	30	14.0
	Cisplatino + Vinorelbine	145	33	11.4
Scagliotti	Cisplatino + Gemcitabina	863	28	10.3
[Scagliotti 2008]	Cisplatino + Pemetrexed	862	31	10.3
Socinski	Carboplatino + albumin-bound Paclitaxel	521	33%	12.1
[Socinski 2012]	Carboplatino + Paclitaxel	531	25%	11.2

7.- TERAPIA ANTI-ANGIOGENICA

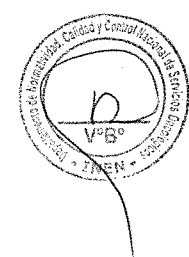
Bevacizumab + quimioterapia debe ser indicado en pacientes con PS 0-1 y debe darse hasta la progresión.

ESTUDIOS CON BEVACIZUMAB

Estudios de Bevacizumab en combinación con quimioterapia

Estudio	Regimen de tratamiento	Nº	RR, %	Mediana de supervivencia, Meses
Johnson	CbP + bevacizumab 15 mg/kg	32	35	17.7
[Johnson 2004]	CbP + bevacizumab 7.5 mg/kg	35	28	11.6
	CbP	32	19	14.9
ECOG4599	CbP + bevacizumab 15 mg/kg	440	35	12.3
[Sandler 2006]	CbP	427	15	10.3
AVAIL	CG + bevacizumab 15 mg/kg	351	30	13.4
[Reck 2009]	CG + bevacizumab 7.5 mg/kg	345	34	13.6
	CG	347	20	13.1

CbP, Carboplatino AUC = 6 + Paclitaxel 200 mg/m² cada 3 semanas



CG, cisplatino 80 mg/m² día 1 y Gemcitabina 1250 mg/m² Días 1 y 8 cada 3 semanas

ESQUEMAS RECOMENDADOS

CARBOPLATINO – PACLITAXEL – BEVACIZUMAB

- Carboplatino AUC 6 día 1
- Paclitaxel 200 mg/m² día 1
- Bevacizumab 15 mg/kg de peso corporal día 1

CARBOPLATINO – PEMETREXED – BEVACIZUMAB

- Carboplatino AUC 6 día 1
- Pemetrexed 500 mg/m² día 1
- Bevacizumab 15 mg/kg de peso corporal día 1

8.- TERAPIA ANTI-EGFR

CETUXIMAB

Cetuximab + Vinorelbina + cisplatino es una alternativa de tratamiento para los pacientes con estado de actividad ECOG 0-1 e histología escamosa (categoría 2B).

Estudios con Cetuximab

Estudio	Esquema	n	RR, %	OS, meses
LUCAS[Rosell 2008]	CDDP + VNR + Cetuximab	43	35	8.3
	CDDP + VNR	43	28	7.3
FLEX[Pirker 2009]	CDDP + VNR + Cetuximab	557	35	11.3
	CDDP + VNR	568	28	10.1
BMS099[Lynch 2010]	Quimioterapia + Cetuximab	325	16	9.7
	Quimioterapia	320	17	8.0

ESQUEMAS RECOMENDADOS

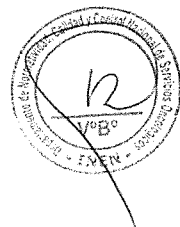
Cisplatino - Vinorelbina - CETUXIMAB

- Cisplatino 80 mg/m² Día 1
- Vinorelbina 25 mg/m² Días 1 y 8 cada 3 semanas.
- Cetuximab 400 mg/m² Día 1, luego 250 mg/m²/semanal

7.5.2. TERAPIA DE MANTENIMIENTO

MANTENIMIENTO DE CONTINUACIÓN

- Se refiere al uso de al menos uno de los agentes dados en primera línea, más allá de los ciclos 4-6, en la ausencia de progresión de la enfermedad.
- Continuar Bevacizumab después de 4-6 ciclos de quimioterapia con dupleta de platino y Bevacizumab (categoría 1).
- Continuar Cetuximab después de 4-6 ciclos de cisplatino, Vinorelbina y Cetuximab (categoría 1).
- Continuar con Pemetrexed después de 4-6 ciclos de quimioterapia con cisplatino y Pemetrexed, en pacientes con histologías distintas a las escamosas (categoría 1).
- Continuación de Bevacizumab + Pemetrexed después de 4-6 ciclos de Bevacizumab histologías cisplatino / Carboplatino, Pemetrexed, excepto el carcinoma de células escamosas.



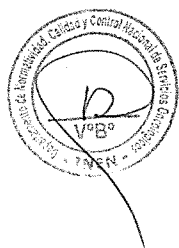
- La continuación de la Gemcitabina después de 4-6 ciclos de quimioterapia con platino doblete

SWICHT MANTENIMIENTO

- Mantenimiento alterno se refiere al inicio de un agente diferente, que no se incluyó como parte del tratamiento de primera línea, en ausencia de una progresión de la enfermedad, después de 4-6 ciclos de tratamiento inicial.
- Dos estudios recientes han demostrado un beneficio en la supervivencia libre de progresión y global con el inicio de Pemetrexed o Erlotinib después de la quimioterapia de primera línea, en pacientes sin progresión de la enfermedad después de 4-6 ciclos de tratamiento.
- Inicio de Pemetrexed después de 4-6 ciclos de quimioterapia basada en una dupleta de platino como primera línea para pacientes con histologías de células no escamosas
- Inicio de Erlotinib después de 4-6 ciclos de quimioterapia con platino doblete de primera línea.
- Inicio de Docetaxel después de 4-6 ciclos de quimioterapia con platino doblete de primera línea en pacientes con carcinoma de células escamosas (categoría 2B).
- Una estrecha vigilancia de los pacientes sin terapia es una alternativa razonable a mantenimiento

Estudios de terapia de mantenimiento en NSCLC

ESTUDIO	Regimen	N	Supervivencia (meses)	
			PFS	OS
Fidias [Fidias 2009]	CBDP → <u>Docetaxel</u> CBDP → observación	15	5.7	12.3
		3	2.7	9.7
		15		
		6		
Ciuleanu [Ciuleanu 2009]	Quimioterapia → <u>Pemetrexed</u> Quimioterapia → observation	44	4.0	13.4
		1	2.0	10.6
		22		
		2		
Patel [Patel 2009] ATLAS [Miller 2009]	Carbo Pem Beva → <u>Pemetrexed</u> + <u>Bevacizumab</u> Quimioterapia + B → B + <u>Erlotinib</u> Quimioterapia + B → B + Placebo	50	7.8	14.1
		37	4.8	NR
		0	4.8	NR
		37		
		3		
Belani [Belani 2010]	CbG → <u>Gemcitabine</u> CbG → observation	12	7.4	9.3
		8	7.7	8.0
		12		
		7		
Perol [Perol 2010]	CG → <u>Gemcitabine</u> CG → <u>Erlotinib</u> CG → observation	14	3.8	NR
		9	2.9	
		15	1.9	
		3		
		15		
		2		



SATURN [Capuzzo 2010]	Quimioterapia → Erlotinib	43	3.8	12
	Quimioterapia → Placebo	8	2.6	11
		44		
PARAMOUNT T [Paz-Ares 2011]	Quimioterapia → Pemetrexed	31	3.9	Not yet mature
	Quimioterapia → placebo	6	2.6	
		15		
PointBreak [Patel 2012]	CbPB → Pemetrexed + Bevacizumab	45	6.0	12.6
	paclitaxelcarboplatinbevacizumab → bevacizumab	0	5.6	13.4
		45		
		0		

B, Bevacizumab 15 mg/kg; CbG, carboplatin area under the curve 5 or 6 Day 1 + gemcitabine 1000 mg/m² Days 1 and 8 every 3 wks; CbPB, Carboplatin area under the curve 6 + Pemetrexed 500 mg/m² + Bevacizumab 15 mg/kg every 3 wks; CG, Cisplatin 80 mg/m² Day 1 and gem

7.5.3. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MUTACIONES EGFR

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO

- **Erlotinib**

Erlotinib 150 mg diarios en forma continuada hasta progresión

- **Gefitinib**

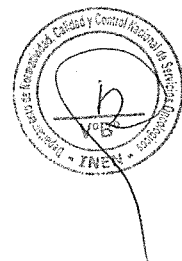
Gefitinib 250 mg diarios en forma continuada hasta progresión

- **Afatinib**

Afatinib 40 mg diarios en forma continuada hasta progresión

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

Estudio	Treatment	N	Mediana PFS, Meses	Mediana OS, Meses
Maemondo	Gefitinib vs carbo/Paclitaxel	230	10.8 vs 5.4 (<i>P</i> < .001)	30.5 vs 23.6 (<i>P</i> = .31)
Mitsudomi	Gefitinib vs cisplatino/Docetaxel	177	9.2 vs 6.3 (<i>P</i> < .0001)	36 vs 39 (HR: 1.19)
OPTIMAL	Erlotinib vs carbo/Gemcitabine	165	13.1 vs 4.6 (<i>P</i> < .0001)	HR: 1.065 (<i>P</i> = .65)
EURTAC	Erlotinib vs Quimioterapia basada en platino	174	9.7 vs 5.2 (<i>P</i> < .0001)	19.3 vs 19.5 (<i>P</i> = .87)
LUX-Lung 3	Afatinib vs CDDP/pemetrexed	345	11.1 vs 6.9 (<i>P</i> = .001)	No reportada



7.5.4. TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MUTACIONES ALK

- RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO
- CRIZOTINIB 250 mg vía oral cada 12 horas en forma continuada

7.5.5. SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO

RECOMENDACIONES

- En los pacientes con progresión de la enfermedad durante o después de la terapia de primera línea, como agente único Docetaxel, Pemetrexed o Erlotinib se establecen agentes de segunda línea.
- El Docetaxel es superior a la Vinorelbina o Ifosfamida.
- El Pemetrexed se considera equivalente a Docetaxel con menos toxicidad en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.
- Erlotinib es superior a la mejor atención de apoyo.

TRATAMIENTO RECOMENDADO

- **DOCETAXEL**
 - Docetaxel 75 mg/m² IV cada 3 semanas
- **ERLOTINIB**
 - Erlotinib 150 mg diarios
- **PEMETREXED**
 - 500 mg/m² IV cada 3 semanas

7.5.6. POBLACIONES ESPECIALES PS-2 Y ANCIANOS

- Los pacientes adultos mayores pueden beneficiarse de una dupleta en base a sales de platino siempre y cuando tengan un buen estatus performance.
- El uso de Bevacizumab en pacientes mayores de 70 años debe individualizarse, ya que algunos estudios han demostrado que en este grupo etario Bevacizumab añade mayor toxicidad sin mayor beneficio en el paciente.
- Contraindicaciones relativas para el uso de cisplatino:
- Pérdida auditiva basal.
- Insuficiencia renal.
- Comorbilidades: Insuficiencia cardíaca congestiva, problemas urinarios que limiten la hidratación con sustancia salina, diabetes que limita el uso de corticoides en la anti-émesis.

Contraindicaciones relativas para el uso de carboplatino:

- Trombocitopenia basal.
- Riesgo de sangrado

7.5.7. TERCERA LINEA

- Erlotinib es superior a la mejor atención de apoyo.

VIII. COMPLICACIONES

Alopecia, mucositis, hiporexia, náuseas y vómitos, diarrea, neutropenia, anemia, en pocas ocasiones leucemia varios años después, insuficiencia cardíaca, riesgo de formación de coágulos sanguíneos.

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

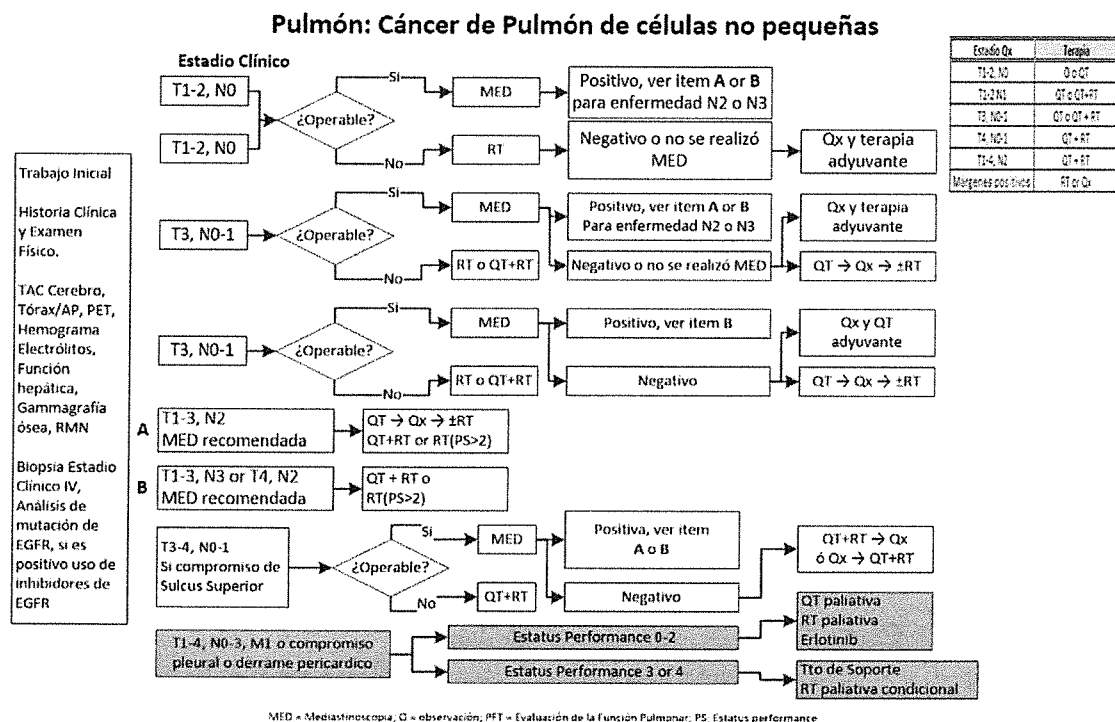
9.1. REFERENCIA

Los pacientes con presunción diagnóstica deben ser referidos para tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.

9.2. CONTRA-REFERENCIA

Terminado el tratamiento el paciente debe ser referido a su centro hospitalario de origen con un documento de resumen de todas las medidas de tratamiento instaladas.

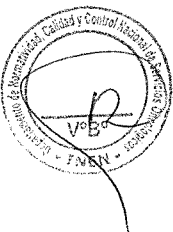
X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO



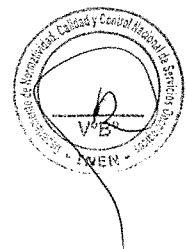
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al. In AJCC (American Joint Committee on Cancer) (ed.): Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition. New York: Springer-Verlag 2002.
- Stewart LA, Pignon JP. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. Br Med J 1995; 311: 899-909.
- Rosell R, Go´mez-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.

4. Sause WT, Scott C, Taylor S et al. Preliminary results of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198–205.
5. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group, Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351–360.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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].



18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage NSCLC. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3543-3551.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Strauss GM, Herndon III JE, Madaus 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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).
33. 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.



34. 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.

Patel JD, Bonomi P, Socinski MA, et al. Treatment rationale and study design for the pointbreak study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. Jul 2009;10(4):252-6.

Soria JC, Maugué A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized Phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:20-30.

