Resolución Directoral

Nº 061-2015-GR-LL/GRS/IREN NORTE-DE

Trujillo, 15 de Mayo del año 2015.

VISTO:

El Expediente Administrativo N° 003348-2015, que contiene el Acta de Reunión para la Aprobación de Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, de fecha 12 de marzo del 2015 el Informe N° 081-2015- GRLL-GGR-GRSS-IREN/NORTE-DCC-S-NORM, emitido por el Jefe del Departamento de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN NORTE, mediante el cual se alcanza y solicita la aprobación de las **"VEINTICUATRO GUIAS DE PRACTICA CLINICA DE MEDICINA ONCOLOGICA "**, y:

CONSIDERANDO:

Que, con Ordenanza Regional Nº 021-2006-CR/RLL de fecha 07 de Diciembre del 2006, se crea el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, ante la clara necesidad pública de descentralizar los servicios médicos oncológicos, a fin de detectar y tratar las enfermedades Neoplásicas y desarrollar acciones de Prevención y Promoción de la Salud;

Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luís Pinillos Ganoza" IREN Norte, 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 Macro Regional Nor Oriental los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencias propias del Instituto;

Que, mediante Ley Nº 27658 –Ley Marco de Modernización de la Gestión del Estado— establece que el proceso de modernización de la gestión del Estado tiene como finalidad fundamental la obtención de mayores niveles de eficiencia, priorizando y optimizando el uso de los recursos públicos a fin de alcanzar un Estado descentralizado y desconcentrado.

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del IREN aprobado con Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL-CR, precisa en el literal k) del Artículo 4º que en coordinación con el INEN se deberá innovar, emitir y difundir permanentemente las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares del manejo en el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Art. 16º del ROF, precisa que el Departamento de Control del Cáncer es el órgano Técnico- Normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, en el ámbito de su influencia, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiologia, de información para la salud, de investigación en oncología y de la 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 oncológica a nivel Macro Región Nor- Oriental del Perú, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, el Departamento de Control del Cáncer, a través del Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos, mediante Informe Nº 081-2015-GRLL-GGR-GRSS-IRENNORTE-DCC-S/NORM, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica: Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva, Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico; Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2: Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon; Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas; Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple; Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno; Guías de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda; Guía Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama; Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago, Guía Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino; Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal; Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda; Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda; Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos; Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico; Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS): correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;

Que, según el Informe N° 057-2015-DNCC-DICON/INEN, la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicio Oncológico del INEN, concluye que el IREN Norte, al establecerse como Instituto Hermano del INEN, estaría en la facultad de adoptar las Guías de Práctica Clínica Institucional.

Que, mediante Acta de Reunión de fecha 12 de Marzo del 2015, se acuerda aprobar con Resolución Directoral del IREN Norte las 24 guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Así mismo, cabe señalar que la difusión de las Guías de Práctica Clínica será notificada mediante archivo magnético, en cumplimiento a lo señalado en el numeral 4.1.1 del Artículo 4º del Decreto Supremo Nº 009-2009-MIMAN, sobre Medidas de Ecoeficiencia para el Sector Publico;

En ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783-Ley de Base de la Descentralización, Ley Nº 27867 – Ley Orgánica de Gobiernos Regionales, Ordenanza Regional Nº 008-2011-GR-LL/CR ROF del GORE-LL, de fecha 16 de Setiembre del 2011, que Modifican Organigrama Estructural y Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del Gobierno Regional de La Libertad, Ordenanza Regional Nº 027-2008-GR-LL/CR que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza"-IREN NORTE, Resolución Ejecutiva Regional Nº 211-2014-GR-LL-PRE, y con las visaciones correspondientes.

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: APROBAR, Las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica:

1. Guía de Práctica Clínica Neoplásias Malignas de la Vulva,
2. Guía de Práctica Clínica de Timoma, Carcinoma Timico;
3. Guía de Práctica Clínica de Carcinoma de Cabeza y Cuello;
4. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Testicular;
5. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas;
6. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Ovario;
7. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Endometrio 1.2:
8. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Colon;
9. Guía de Práctica Clínica de Pulmón a Células no Pequeñas;
10. Guía de Práctica Clínica de Meloma Múltiple;
11. Guía de Práctica Clínica de Mesotelioma Maligno;
12. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Meloide Aguda;
13. Guía de Práctica Clínica de Troboblastica Gestacional;
14. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Protasta;
15. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Mama;
16. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Esófago,
17. Guía de Práctica Clínica de Cáncer de Cuello Uterino;
18. Guía de Práctica Clínica de Neoplasias Malignas de Riñón, Excepto de la Pelvis Renal;
19. Guía de Práctica Clínica de Neoplasia Maligna Vejiga Urinaria;
20. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Promielocitica Aguda;
21. Guía de Práctica Clínica de Leucemia Linfática Aguda;
22. Guía de Práctica Clínica para el Trasplante de Precursores Hematopoyéticos;
23. Guía de Práctica Clínica de Cáncer Gástrico;
24. Guía de Práctica Clínica de Linfoma No Hodgkin de Células T, No Especifico (LNH, PTCL, NOS):

ARTICULO SEGUNDO: ENCARGAR, a la Responsable de La Unidad de Informática la publicación de la presente resolución en la página Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte, para conocimiento público.

ARTICULO TERCERO: ENCARGAR, la difusión de la presente Resolución al Servicio de Normatividad y Control del Servicio Oncológico- Departamento de Control de Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte

ARTICULO CUARTO: NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral y las Guías de Práctica Clínica de Medicina Oncológica, en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese

MAGV
ETA
LMLM

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
IREN NORTE

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD
Dr. Mario Antonio Gálvez Villanueva
DIRECTOR EJECUTIVO
IREN-NORTE "Dr. Luis Pinillos Ganoza"

Distribución:

Departamento de Cirugía Especializada.	(01)
Departamento de AER y SAD	(01)
Dpto. de Control del Cáncer	(01)
Dpto. de Atención medico Especializada.	(01)
Dpto. de Enfermería	(01)
Servicio de Normatividad	(01)
Unidad de Informática	(01)
Oficina de Asesoría Legal	(01)
Archivo	

INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS
"DR. LUIS PINILLOS GANOZA" IREN NORTE

DEPARTAMENTO DE ATENCION MÉDICA ESPECIALIZADA

GUIA DE PRACTICA CLINICA DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS

TRUJILLO-PERU

2015

M.C. MARCO GALVEZ VILLANUEVA
Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. ROCIO CISNEROS TIPISMANA
Jefe del Departamento de Atención Especializada

M.C. EDUARDO TORRES ARMAS
Jefe del Departamento de Control del Cáncer

LIC. CINTHIA YGLESIAS PELÁEZ
Servicio de Normatividad y Control de Servicios Oncológicos

ELABORADO POR:

1. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

ADOPTADO POR:

1. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas “Luis Pinillos Ganoza” - IREN NORTE
2. Departamento de Atención Médica Especializada
3. Departamento de Control del Cáncer
4. Servicio de Normatividad y Control 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 eespecificada

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, hidrocarbonos 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

CARCINOGÉNESIS 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 VIAS DESARROLLO DE PULMÓN Y VÍAS DE DIFERENCIACIÓN

La ontología de pulmón de células del tumor se determina por las consecuencias de la activación transcripcional de genes y / o eventos 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 dehydrogenase-1

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

Las anormalidades 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 du cushing
- Ginecomastia
- Hipoglicemia
- Acromegalia

Manifestaciones neurológicas
- Mielo Patía necrotizante
- Sind. Eaton Lambert
- Retinopatía
- Neuropatía periférica
- Degeneración cerebellar
- Encefalitis límbica
- Opsomioclonus

Muscoloesqueleticas – vasculares
- Dedos en palillo de tambos
- Dermatomiositis
- Vasculitis
- Poilimiositis miopatía
- Lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones hematológicas
- Anemia hemolítica autoinmune
- Leucocitosis
- Eosinofilia
- Monocitosis
- Trombiscitosis
- Purpura trombocitopenica
- Tromboflebitis
- Síndrome de Trouseau
- Endocarditis trombotica
- CID

Manifestaciones renales
- Acidosis láctica
- Huiperuricemia
- Hipertemsionm
- Síndrome nefrótico
- Nefropatía membranosa

Manifestaciones sistémicas
- Fiebre
- Caquexia
- Anorexia
-

Manifestaciones dermatológicas
- Acantosis nigricas
- Melanosis
- Enfermedad de Bazec
- tilosis
- eritrodermia
- eritema anular centrifugo
- eritema geratum repens
- eritema multiforme

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - DIRECCIÓN DE MEDICINA - INEN
DIRECCIÓN DE CONTROL DE CÁNCER V°B° INEN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - Departamento de Oncología Médica V°B° - INEN

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 clasificada 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 celulas claras	8490/3
	8310/3
CARCINOMA DE CELULAS GRANDES	8012/3
Carcinoma neuroendocrino de células grandes	8012/3
Carcinoma neuroendocrino de combinado de celiulas grandes	8013/3
Carcinoma basaloide	8123/3
Carcinoma lifoepitelioma Like	8082/3
Carcinoma de celulas claras	8310/3
Carcinoma de celulas 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 GLANDULAS 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

- Gama grafía 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 INMUNOHISTOQUIMICO PARA DIFERENCIAR ADENOCARCINOMA PRIMARIO PULMONAR DE ADENOCARCINOMA METASTASICO			
		COLON	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 avaluado, o tumor probado por presencia de células malignas en esputo o lavado bronquial, pero no es visualizado por imágenes o broncoscopía.
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 lóbuli 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	Metastasis a distancia
M1a	Nódulos pulmonar separado en un lóbulo contralateral, tumor con nódulos pleurales, o derrame pleural /pericárdico maligno
M1b	Metástasis a distancia

AGRUPACIÓN POR ESTADIOS CLÍNICOS

Sexta edicion	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 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nódulos en el mismo lóbulo)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extension)	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 resecabilidad 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 ≥ 2cm o ≥ 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 recomiendo una resección ganglionar mediastinal ipsilateral.
- Paciente con estadío 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 estereotáxica).(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 alkilantes 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 sobrevida 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/m 2	EV	inf 3h día 1-8
Vinorelbina	25mg/m 2	EV	día 1-8-15 y 22

Cada 4 semanas por 4 ciclos
(Nivel de evidencia I)

CISPLATINO - VINORELBINE

Cisplatino	100mg/m 2	EV	día 1
Vinorelbina	30mg/m 2	EV	día 1-8-15 y 22

Cada 4 semanas por 4 ciclos
(Nivel de evidencia I)

CISPLATINO - VINORELBINE

Cisplatino	75-80 mg/m	EV	día 1
Vinorelbine	25-30 mg/m	EV	días 1 + 8

cada 21 días por 4 ciclos

CISPLATINO - ETOPOSIDO

Cisplatino	100 mg/m	EV	día 1
Etoposido	100 mg/m	EV	días 1-2-3

Cada 28 días por 4 ciclos

CISPLATINO -GEMCITABINA

Cisplatino	75 mg/m	EV	día 1
Gemcitabina	1250 mg/m	EV	días 1, 8

Cada 21 días por 4 ciclos

CISPLATINO -DOCETAXEL

Cisplatino	75 mg/m	EV	día 1
Docetaxel	75 mg/m	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 de 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 /seminal 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 QUIMIOTERPIA + 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 genero
- 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 una 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 ≤ 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 comparo 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.

7.5.1ESQUEMAS 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

- Cisplatin 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 [Schiller 2002]	Cisplatino + Paclitaxel	288	21	7.8
	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 [Smit 2003]	Cisplatino + Paclitaxel	159	32	8.1
	Cisplatino + Gemcitabina	160	37	8.9
	Paclitaxel + Gemcitabina	161	28	6.7
ILCP [Scagliotti 2002]	Cisplatino + Gemcitabina	205	30	9.8
	Carboplatino + Paclitaxel	204	32	9.9
	Cisplatino + Vinorelbine	203	30	9.5
SWOG [Kelly 2001]	Cisplatino + Vinorelbine	202	28	8.0
	Carboplatino + Paclitaxel	206	25	8.0
FACS [Ohe 2007]	Cisplatino + Irinotecan	145	31	13.9
	Carboplatino + Paclitaxel	145	32	12.3
	Cisplatino + Gemcitabina	146	30	14.0
	Cisplatino + Vinorelbine	145	33	11.4
Scagliotti [Scagliotti 2008]	Cisplatino + Gemcitabina	863	28	10.3
	Cisplatino + Pemetrexed	862	31	10.3
Socinski [Socinski 2012]	Carboplatin +albumin-bound Paclitaxel	521	33%	12.1
	Carboplatin + 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	N°	RR, %	Mediana de supervivencia, Meses
Johnson [Johnson 2004]	CbP + bevacizumab 15 mg/kg	32	35	17.7
	CbP + bevacizumab 7.5 mg/kg	35	28	11.6
	CbP	32	19	14.9
ECOG4599 [Sandler 2006]	CbP + bevacizumab 15 mg/kg	440	35	12.3
	CbP	427	15	10.3
AVAIL [Reck 2009]	CG + bevacizumab 15 mg/kg	351	30	13.4
	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 + Vinorelbine + 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]	Quimoterapia + Cetuximab	325	16	9.7
	Quimioterapia	320	17	8.0

ESQUEMAS RECOMENDADOS

Cisplatino - Vinorelbine - CETUXIMAB

- Cisplatino 80 mg/m2 Día 1
- Vinorelbine 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 → Docetaxel	153	5.7	12.3
	CBDP → observación	156	2.7	9.7
Ciuleanu [Ciuleanu 2009]	Quimioterapia → Pemetrexed	441	4.0	13.4
	Quimioterapia → observation	222	2.0	10.6
Patel [Patel 2009]	Carbo Pem Beva → Pemetrexed + Bevacizumab	50	7.8	14.1
ATLAS [Miller 2009]	Quimioterapia + B → B + Erlotinib	370	4.8	NR
	Quimioterapia + B → B + Placebo	373	4.8	NR
Belani [Belani 2010]	CbG → Gemcitabine	128	7.4	9.3
	CbG → observation	127	7.7	8.0
Perol [Perol 2010]	CG → Gemcitabine	149	3.8	NR
	CG → Erlotinib	153	2.9	
	CG → observation	152	1.9	

SATURN [Capuzzo 2010]	Quimioterapia → Erlotinib Quimioterapia → Placebo	438 447	3.8 2.6	12 11
PARAMOUNT [Paz-Ares 2011]	Quimioterapia → Pemetrexed Quimioterapia → placebo	316 156	3.9 2.6	Not yet mature
PointBreak [Patel 2012]	CbPB → Pemetrexed + Bevacizumab paclitaxelcarboplatinbevacizumab → bevacizumab	450 450	6.0 5.6	12.6 13.4

B, Bevacizumab 15 mg/kg; CbG, carboplatin area under the curve 5 or 6 Day 1 + gemcitabine 1000 mg/m^2 Days 1 and 8 every 3 wks; CbPB, Carboplatin area under the curve 6 + Pemetrexed 500 mg/m^2 + Bevacizumab 15 mg/kg every 3 wks; CG, Cisplatin 80 mg/m^2 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 (P < .001)	30.5 vs 23.6 (P = .31)
Mitsudomi	Gefitinib vs cisplatino/Docetaxel	177	9.2 vs 6.3 (P < .0001)	36 vs 39 (HR: 1.19)
OPTIMAL	Erlotinib vs carbo/Gemcitabine	165	13.1 vs 4.6 (P < .0001)	HR: 1.065 (P = .65)
EURTAC	Erlotinib vs Quimioterapia basada en platino	174	9.7 vs 5.2 (P < .0001)	19.3 vs 19.5 (P = .87)
LUX-Lung 3	Afatanib vs CDDP/pemetrexed	345	11.1 vs 6.9 (P = .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**
  - Elrotinib 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 cardiaca congestiva, problemas urinarios que limiten la hidratación con sustancia salina, diabetes que limita el uso de corticoides en la anti-emesis.

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 cardiaca, riesgo de formación de coágulos sanguíneos.

IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

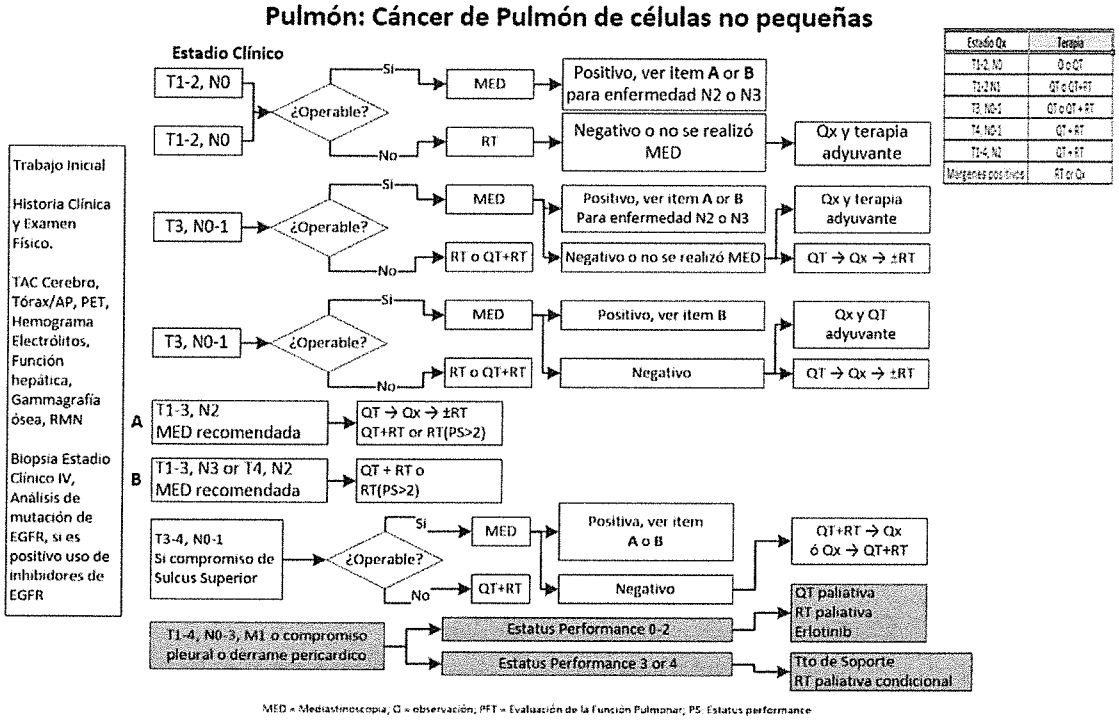
9.1. REFERENCIA

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



MED = Mediastinoscopia; O = observación; PET = Evaluación de la Función Pulmonar; PS: Estatus performance

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. 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 hemotherapy 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-smallcell 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, mutlinational, 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-naive 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, 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.
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 SouthwestnOncology 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.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS DIRECCIÓN DE MEDICINA V°B° INEN
DIRECCIÓN DE CONTROL DE V°B° INEN
Departamento de Oncología Médica V°B° INEN

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, Mauguen 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.