



RESOLUCIÓN DIRECTORAL

San Martín de Porres, 21 de Mayo de 2020

Visto el expediente N°8036-2020, con el Informe N°012-2020-DME/HCH, del 14 de mayo de 2020, del Departamento de Medicina y el Informe Técnico N°021-OGC-HCH-2020, de la Oficina de Gestión de la Calidad Hospital Cayetano Heredia;

CONSIDERANDO:

Que, con el Informe N°012-2020-DME/HCH, el Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, remite el proyecto de la Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, para su revisión y aprobación, para ello cuenta con el Informe Técnico N°021-OGC-HCH-2020, del 18 de mayo de 2020 de la Oficina de Gestión de la Calidad para su aprobación con Resolución Directoral;

Que, mediante Resolución Ministerial N°302-2015-MINSA, se aprueba la Norma Técnica N°117-MINSA/DGSP-V.01, "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud, la cual tiene como finalidad contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos;

Que, mediante Resolución Ministerial N°850-2016-MINSA del 28 de octubre del 2016 se aprueba las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", la cual establece disposiciones relacionadas con los procesos de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los Documentos Normativos que expide el Ministerio de Salud. Estableciendo que las Guías Técnicas son Documentos Normativos del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica. Las mismas que pueden ser del campo administrativo, asistencial o sanitario; cuando se aboca al diagnóstico o tratamiento de un problema clínico recibe el nombre de Guía de Práctica Clínica (GPC);



Que, mediante Resolución Ministerial N°414-2015/MINSA, se aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, la misma, que tiene la finalidad de contribuir a la mejora de la calidad de la atención en salud, con énfasis en la eficiencia, efectividad y seguridad; a través de la formulación de Guías de Práctica Clínicas que respondan a las prioridades nacionales, regionales y/o local;

Que, estando a lo propuesto por el Jefe del Departamento de Medicina lo recomendado por la Oficina de Gestión de la Calidad y lo opinado por la Asesoría Jurídica en el Informe N°517-2020-OAJ/HCH;

Con el visto del Departamento de Medicina, de la Oficina Gestión de la Calidad y Asesoría Jurídica;



De conformidad, con lo dispuesto en el TUO de la Ley del Procedimiento Administrativo General N°27444 y las facultades previstas en el Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Cayetano Heredia aprobado por Resolución Ministerial N° 216-2007/MINSA, y;

SE RESUELVE:



Artículo 1°.- APROBAR la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas del Departamento de Medicina del Hospital Cayetano Heredia, la cual se adjunta y forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo 2°.- ENCARGAR al Departamento de Medicina, del Hospital Cayetano Heredia, adopte las acciones administrativas para el cumplimiento y aplicación de la Guía de Práctica Clínica aprobada con la presente Resolución.



Artículo 3°.- DISPONER que la Oficina de Comunicaciones efectúe la publicación y difusión de la presente Resolución Directoral en el portal de transparencia estándar del Hospital Cayetano Heredia.

Regístrese y Comuníquese.



MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

Aida Cecilia Palacios Ramirez
DRA AIDA CECILIA PALACIOS RAMIREZ
DIRECTORA GENERAL
CMP 23579 RNE 9884

ACRPRBIC/PDRG
DME
OGC
OAJ
OCCM



PERÚ

Ministerio de Salud

Hospital
Cayetano Heredia

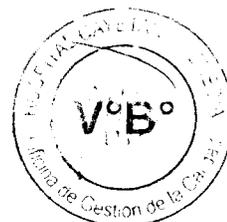
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA

Servicio de Hemato-Oncología Médica

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE CÁNCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS

Dr. Miro Rodriguez Inocente -Especialista en Oncología Médica
Dra. Carmen Acevedo Zanabría- Especialista en Oncología Médica
Dr. Hermes Tejada Benavides-Especialista en Oncología Médica
Dr. Jean Pierre Jara Dávila-Especialista en Oncología Médica
Dr. Oliver Rúa Fernández-Especialista en Oncología Médica

Version 2020



I) FINALIDAD

La presente guía tiene como finalidad contribuir a establecer un manejo clínico homogéneo y basado en procesos estandarizados y en la mejor evidencia científica del Cáncer de Pulmón de células no pequeñas en el Hospital Cayetano Heredia, de manera que se pueda optimizar el tratamiento en el marco de la atención integral de los pacientes con dicho padecimiento, tratando de optimizar la sobrevida y calidad de vida.

II) OBJETIVOS

Estandarizar los criterios, procedimientos y manejo en general del Cáncer de Pulmon de Celulas no Pequeñas en el Hospital Cayetano Heredia en el marco de la atención integral de salud.

III) ÁMBITO DE APLICACIÓN

Esta guía de práctica clínica es de aplicación en el servicio de oncología médica del Hospital Cayetano Heredia y de referencia para los servicios que intervienen de manera indirecta en el manejo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de Pulmon de Celulas No Pequeñas de manera que se garantice la atención multidisciplinaria de los pacientes oncológicos.

IV) PROCESO A ESTANDARIZAR : DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS.

4.1. NOMBRE Y CODIGO

NOMBRE CÁNCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS

CODIGO CIE-10

C34.0 Neoplasia maligna de bronquio principal

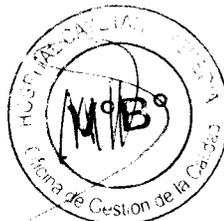
C34.1 Neoplasia maligna de lóbulo superior, bronquio o pulmón

C34.2 Neoplasia maligna de lóbulo medio, bronquio o pulmón

C34.3 Neoplasia maligna de lóbulo inferior, bronquio o pulmón

C34.8 Neoplasia maligna de localizaciones contiguas de bronquio y pulmón

C34.9 Neoplasia maligna de parte no especificada de bronquio o pulmón



V) CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICION:

Se define como Cáncer de Pulmón a toda neoplasia que se origina en el árbol broncopulmonar. El cáncer pulmonar de células no pequeñas es una de las neoplasias más agresivas y mortales, que se caracteriza por el crecimiento incontrolado y progresivo de células tumorales no pequeñas. Se subdivide a su vez, en tres tipos: carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinomas de células grandes

5.2 ETIOLOGÍA:

Clásicamente se consideraba la edad, el sexo, la etnia y el tabaquismo como grandes factores predictivos del cáncer pulmonar

En la actualidad es conocida la relación entre el cáncer de pulmón y el hábito de fumar, especialmente en los cánceres microcíticos y escamoso. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón es unas 10 veces mayor en los fumadores de cigarrillo con respecto a los no fumadores, encontrándose en relación directa con la duración y cantidad de cigarrillos consumidos.

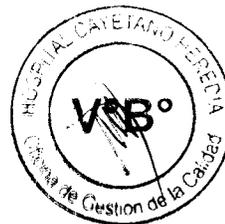
5.3 FISIOPATOLOGIA

El factor de crecimiento epidermal (EGFR), miembro de la familia de receptores HER, es una proteína transmembrana con actividad tirosin kinasa intrínseca. La unión entre el receptor y su ligando, origina cambios estructurales en el dominio extracelular del receptor que regula la proliferación, crecimiento, supervivencia y diferenciación de las células malignas.

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS:

En todo el mundo, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de incidencia y mortalidad por cáncer, con 2,1 millones de casos nuevos de cáncer de pulmón y 1,8 millones de muertes previstas en 2018, lo que representa cerca de 1 en 5 (18,4%) muertes por cancer.

Las cifras mundiales siguen aumentando a pesar de una pequeña disminución en curso en el mundo occidental. Las estadísticas globales estiman que el 15% de los cánceres de pulmón en los hombres y el 53% en las mujeres no son atribuibles al tabaquismo, lo que representa el 25% en general.



En nuestro país el cáncer de pulmón se ubica en el 8vo lugar de incidencia y el 6to en mortalidad ^(3,9). Según globocan 2012, en el mundo, el cáncer más frecuente en ambos sexos es el cáncer de pulmón; en el sexo masculino el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar; en el sexo femenino encabeza el cáncer de mama, seguido de colon y recto, cuello uterino, pulmón, y estómago.

5.4 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO:

5.5.1 Medio ambiente

Las toxinas ambientales son el tabaco (fumador pasivo), asbesto, radón, metales como el arsénico, cromo y el níquel así como los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Las personas que trabajan con asbesto (como en molinos, minas, fábricas textiles, lugares donde se ha usado material de aislamiento, y astilleros) tienen una probabilidad varias veces mayor de sufrir de cáncer de pulmón.

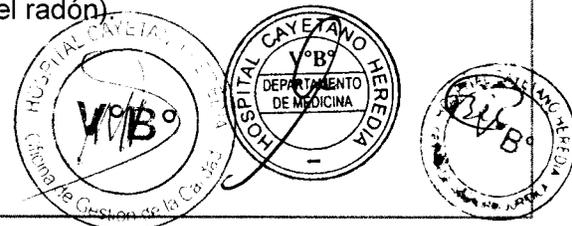
5.5.2 Estilos de vida

El tabaco contribuye a la aparición del 80-90% de los casos de cáncer de pulmón en hombre y del 55-80% de los casos en mujeres. El cáncer de pulmón se considera como enfermedad centinela del tabaquismo por las siguientes razones:

- Fumar tabaco es el factor de riesgo presente en 90% de los pacientes.
- El riesgo de enfermar o morir por cáncer pulmonar en fumadores aumenta drásticamente después de los 40 años de edad.
- Las tasas de mortalidad aumentan después de los 40 años de edad, en relación directa con el consumo de tabaco.
- Después de 10 años de abstinencia, el riesgo relativo de desarrollar cáncer se reduce 50% en comparación con la persistencia en el hábito.

5.5.3 Factores Hereditarios

Aunque generalmente se asocia el desarrollo del cáncer de pulmón a factores externos, los factores hereditarios pueden también jugar un papel importante, sin embargo, aun no hay genes establecidos. Los hermanos, hermanas e hijos de las personas que han padecido cáncer de pulmón pueden tener un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de pulmón, especialmente si un familiar fue diagnosticado a una edad más joven. No está claro cuánto de este riesgo se deba a los genes que tienen en común los miembros de una familia y cuánto a que están expuestos a los mismos agentes del hogar (como el humo del tabaco o el radón).



VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO:

6.1.1 Signos y síntomas

El cáncer pulmonar temprano rara vez da síntomas, durante estadios tempranos el 80% de los pacientes presenta síntomas generales e inespecíficos como astenia, hiporexia y pérdida de peso. Para cuando el paciente acude a consulta se encuentra en estadios avanzados; los motivos de consulta son por lo general tos, disnea, disfonía, hemoptisis y el dolor torácico; en ocasiones, sin embargo, se pueden encontrar presentaciones específicas como el síndrome oclusivo de vena cava superior, el síndrome de Pancoast o el síndrome de Claude-Bernard-Horner. Las molestias de pacientes con enfermedad metastásica están determinadas principalmente por los sitios específicos afectados tales como hueso, cerebro, hígado y glándulas adrenales.

6.1.2 Interacción cronológica

El cáncer de pulmón es una neoplasia altamente compleja probablemente por tener múltiples vías pre neoplásicas que involucran eventos moleculares previos al desarrollo del CP y una base genética subyacente. Se cree que el desarrollo del CP surge luego de una serie de cambios patológicos progresivos (lesiones preneoplásicas o lesiones precursoras) en el epitelio respiratorio. Las principales lesiones pre malignas reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), son la displasia escamosa bronquial y el carcinoma in situ (Cis) para el carcinoma de células escamosas; la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) para el adenocarcinoma y la hiperplasia idiopática difusa de la célula neuroendocrina para el cáncer de pulmón neuroendocrino. Sin embargo, la secuencia de cambios preneoplásicos se ha descrito principalmente en los tumores centrales de histología escamosa a diferencia del resto de histologías.

6.1.3 Graficos, diagramas, fotografías (Ver Anexos)

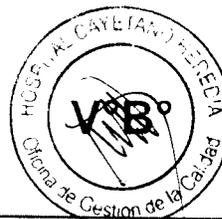
6.2. DIAGNÓSTICO

La sospecha de cáncer de pulmón surge habitualmente en una de las siguientes situaciones:

- Imagen sospechosa en la radiografía de tórax.
- Expectoración hemoptoica en un fumador.

A partir de aquí, se inician las exploraciones necesarias para:

- En primer lugar, diagnosticar o descartar el cáncer de pulmón.
- Si se confirma su presencia, realizar el estadificación del tumor.



320

- Valorar el estado funcional del paciente antes de proponer la terapia más adecuada en cada caso

6.2.1. Criterios Diagnósticos.

Para establecer el diagnóstico de cáncer de pulmón se tiene que obtener material citológico o histológico con confirmación de malignidad.⁽⁴⁾

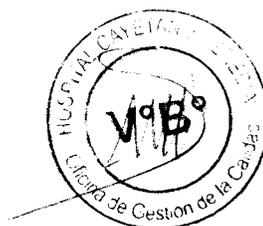
6.2.1.1 Procedimientos diagnósticos.

- **Broncoscopia:** Su rentabilidad diagnóstica es superior en los tumores centrales. En los tumores endoscópicamente visibles, la rentabilidad diagnóstica supera el 90%. En el resto la rentabilidad es menor y puede ser necesario realizar otras técnicas diagnósticas.
- **Aspiración con aguja fina:** Puede ser la primera elección en los tumores periféricos en los que la rentabilidad alcanza el 90%.
- **Citología:** Es un método de diagnóstico sencillo y no invasivo pero de rentabilidad muy variable. Reservado únicamente para los pacientes que rechazan o son incapaces de tolerar otros procedimientos más agresivos.
- **PAAF o BIOPSIA de lesiones metastásicas extratorácicas** cuando éstas sean más accesibles que el tumor primario.
- **Toracocentesis y/o Biopsia pleural** cuando exista derrame pleural y el tumor no se pueda diagnosticar mediante las técnicas anteriores.
- **Biopsia quirúrgica** (mediante mediastinoscopia, mediastinotomía, toracoscopia o toracotomía) cuando excepcionalmente no se alcance el diagnóstico por ninguno de los métodos anteriores.

6.2.2 Diagnóstico diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales tenemos:

- Nódulos pulmonares con cuerpos extraños.
- Neumonía no segmentaria.
- Abscesos pulmonares.
- TBC pulmonar
- Micosis sistémicas
- Metástasis originadas de un cáncer primario extratorácico.
- Quiste Broncogénico.
- Malformaciones arteriovenosas.
- Hamartomas
- Hemangiomas
- Mesoteliomas benignos y malignos
- Edema agudo de pulmón.
- Adenomas bronquiales
- Derrame pleural loculado
- Granulomatosis de Wegener.
- Prótesis de mama.



6.3 EXAMENES AUXILIARES

6.3.1 Patología clínica

El tipo histológico de cáncer pulmonar de células no pequeñas, constituye el 75% de los tipos de cáncer pulmonar y se divide en tres subtipos mayores:

a) Cáncer de células escamosas (epidermoide): Representa el 30% de todos los casos de cáncer de pulmón, muestra una fuerte relación con el tabaco y está asociado al mejor pronóstico.

b) Adenocarcinoma: primero en frecuencia (50%) y es también el tipo más común en pacientes no fumadores. Surge de células mucoproducidas y se clasifica en cuatro subtipos:

- Acinar.
- Papilar.
- Bronquioloalveolar.
- Variedad sólida secretora de mucina.

c) Carcinomas indiferenciados, que ocupan el 5%, entre ellos el carcinoma de células grandes, que puede surgir en cualquier parte del pulmón, tiene pronóstico malo y también se asocia a tabaquismo.

Las exploraciones de imagen pueden, actualmente, sugerir un diagnóstico, pero nunca son definitivas.

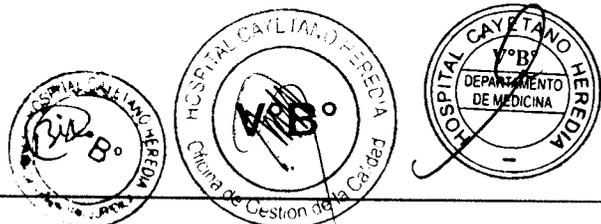
La inmunohistoquímica (IHC) se ha convertido en una técnica clave en el diagnóstico primario, así como en la evaluación predictiva de biomarcadores. En aquellos casos de CPNM donde no es posible realizar subtipos específicos solo por morfología, se recomienda un panel limitado de IHC para determinar el subtipo.

La positividad del factor de transcripción tiroidea 1 (TTF1), napsina se asocian con un diagnóstico probable de adenocarcinoma, la positividad de p40, p63 con un diagnóstico probable de Carcinoma de células escamosas; si ninguno de los dos es positivo, el diagnóstico sigue siendo NSCLC, no especificado de otra manera (NOS).

Exámenes de laboratorio: Todo paciente debe contar con hemograma, perfil hepático, urea, creatinina, CEA, Cyfra 21.1, tanto para seguimiento como parte de los exámenes basales. Glucosa, electrolitos séricos, VIH, HsAgB, Sífilis, sólo como exámenes basales.

6.3.2 De imágenes

Exámenes por imágenes: TEM Tórax con contraste, tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento. TEM Abdomino-pélvica con



contraste de manera basal; y según los hallazgos, como seguimiento. TEM Cerebral con contraste, pero si tiene un resultado dudoso y de acuerdo a las manifestaciones clínicas, ameritaría más estudios, se solicitará RMN cerebral. Gammagrafía ósea completa sólo a los estadios clínicos III y IV, y/o presenta signos y síntomas que nos hagan sospechar de metástasis ósea

6.3.3 De exámenes especializados complementarios

Técnicas de broncofibroscopia avanzada:

- Ultrasonografía endoscópica bronquial (EBUS)

Los broncofibroscopios permiten a través del canal de trabajo incorporar la ultrasonografía endoscópica o ecobroncoscopia, necesaria para evaluar el tumor primario, compromiso peribronquial, parabronquial, pulmonar, estado ganglionar mediastinal, obtener muestras del ganglio linfático comprometido en tiempo real y establecer la extensión de la enfermedad. Las estaciones ganglionares accesibles para la evaluación y diagnóstico son: 2, 3, 4, 5, 7, 10 y 11.

- Navegación electromagnética

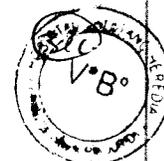
Es la combinación de imágenes radiológicas y la broncoscopia en tiempo real en forma simultánea. Con el apoyo de la tomografía computarizada, de buena calidad y adecuado software, se consigue realizar una excelente identificación de la patología transbronquial. Con esta técnica, al combinar la tomografía y broncoscopia se incrementa el rendimiento diagnóstico, en lesiones pulmonares extra-bronquiales y más aún en nódulos periféricos.

- Broncoscopia de autofluorescencia

Este método utiliza la autofluorescencia, que ayuda a precisar cambios en la mucosa, estimuladas por una longitud de onda específica de la mucosa normal y que muestra una fluorescencia distinta en zonas anormales, en lesiones premalignas, lesiones malignas e inflamatorias, cuyo espectro luminoso identifica la naturaleza del mismo.

- Biopsia intratorácica percutánea por aspiración con aguja fina (BIPA)

La BIPA es un método diagnóstico y asequible con pocas complicaciones para el diagnóstico citológico del cáncer de pulmón. Tiene una alta sensibilidad diagnóstica (89%) y especificidad relativa con valor predictivo negativo de 82%. La tasa de complicaciones es de alrededor del 5%, siendo las más frecuentes: neumotórax, dolor torácico y hemoptisis. La BIPA está indicada para el diagnóstico citológico, preferentemente de nódulos pulmonares periféricos. También puede ser utilizado para el diagnóstico de tumores de localización perihiliar y central, ganglios mediastinales de volumen importante,



neoplasia pleural y cualquier masa sospechosa de neoplasia en la cavidad intratorácica.

- Videotoracoscopia asistida

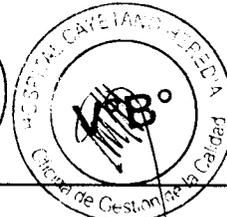
La videotoracoscopia asistida es un procedimiento mediante el cual, se accede a la cavidad torácica, a través de incisiones mínimas. La videotoracoscopia tiene un rol diagnóstico y terapéutico. Las complicaciones principales son la hemorragia (principal causa de conversión a cirugía convencional), fuga aérea persistente (secundaria a la apertura de las cisuras), atelectasias, neumonías, arritmias cardíacas, fistula broncopleural, insuficiencia cardíaca e infarto agudo del miocardio.

- Mediastinoscopia o mediastinotomía anterior

La mediastinoscopia cervical anterior es un procedimiento quirúrgico para abordar el mediastino, explorar el compromiso ganglionar paratraqueal y subcarinal anterior, con la finalidad de obtener ganglios de los grupos mediastinales 4R, 4L y grupo 7, y así determinar la naturaleza histológica de los mismos; también, sirve como método diagnóstico y terapéutico de tumores mediastinales, adenopatías inflamatorias o metastásicas de primarios extrapulmonares. En relación al cáncer de pulmón, la mediastinoscopia cervical, la linfadenectomía video asistida o la linfadenectomía mediastinal transcervical extendida están indicadas en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas; en quienes es necesario evaluar el territorio ganglionar mediastinal para definir el estadio clínico de la enfermedad, especialmente cuando hay sospecha de compromiso ganglionar mediastinal por imágenes (ganglios mayores de 10 mm).

- Estudios genéticos y moleculares. Biomarcadores en cáncer de pulmón

Los biomarcadores sirven para predecir la eficacia de la terapia blanco en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, estos biomarcadores consisten en alteraciones somáticas conocidas como mutaciones "drivers". Estas mutaciones ocurren en células cancerígenas, en genes que codifican proteínas críticas para el crecimiento y supervivencia celular. Además, existen otras alteraciones recurrentes que son menos importantes para mantener el fenotipo oncogénico, y son consideradas mutaciones pasajeras. La mutación Driver generalmente no son germinales del huésped y usualmente son excluyentes. Las mutaciones tempranas reconocidas en cáncer de pulmón de células no pequeñas son las mutaciones del KRAS y TP53. Una de las mutaciones más importantes es la mutación del dominio quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), ocurre en más del 90% en el exón 21 (L858R) y en el exón 19, lo cual conlleva a una activación constitutiva señal abajo pro-crecimiento y señalamiento oncogénico. Estas mutaciones también pueden sensibilizar las células tumorales a los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR y predecir la



respuesta a un espectro de inhibidores del dominio tirosina kinasa (TKI) del EGFR. Las mutaciones del EGFR son identificadas casi exclusivamente en el adenocarcinoma pulmonar y ocurre comúnmente en pacientes no fumadores o poco fumadores, en mujeres y en asiáticos.

Los rearrreglos que involucra el ALK y ROS1 fueron primariamente descritos en el adenocarcinoma pulmonar. Ambas alteraciones son raras, se encuentran en menos del 5% en cáncer de pulmón pero es más frecuente entre los no fumadores y se encuentra casi exclusivamente en los adenocarcinomas. La técnica de Hibridación fluorescente in situ (Fluorescence in situ Hybridisation, FISH), permanece como abordaje estándar para la detección de rearrreglos del ALK, la técnica del PCR también puede ser de utilidad; sin embargo, requiere una cobertura adecuada para detección de los posibles sitios de fusión reconocidos hasta el momento y está supeditado a la calidad del ácido ribonucleico del tumor, por lo que al momento no está validado como método para la detección de rearrreglos del ALK. La técnica de Next generation Sequencing (NGS) es también utilizado por muchos centros; ya que, facilita el estudio de múltiples alteraciones genéticas, así como (menos frecuentemente), genes de fusión que involucra ALK, RET y ROS. El panel de NGS también provee datos sobre las mutaciones del HER2, BRAF y MET. Estas alteraciones hacen que el tumor sea altamente sensible pero no específico para inhibidores target. Por ello, todos los pacientes con cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma deben tener evaluación para la detección de mutaciones del EGFR y rearrreglos del ALK y ROS1, independiente del antecedente de tabaco. Por otro lado, mediante inmunohistoquímica puede evaluarse la expresión de PD-L1, para determinar su grado de expresión y poder brindar terapia target con algún anti-PD1 o anti-PD-L1.

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

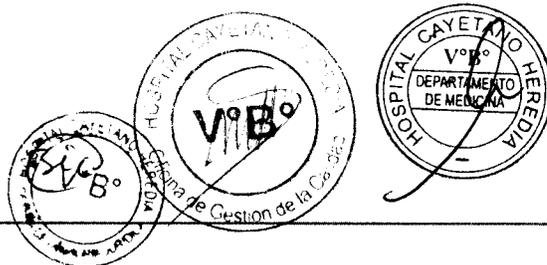
6.4.1 Medidas generales y preventivas

No se pueden prevenir todos los cánceres de pulmón. Sin embargo, se puede tomar medidas que puedan reducir su riesgo, como cambiar los factores de riesgo que sí puede controlar. No use tabaco, evite la exposición al radón, evite o limite la exposición a agentes que causan cáncer, coma alimentos saludables, entre otros.

6.4.2 Terapéutica

Antes de tratar a un paciente con Cáncer de Pulmon deben tenerse en cuenta los siguientes datos:

- 1) Estadio Clínico.
- 2) Estado funcional (ECOG/PS), edad y comorbilidades del pacientes
- 3) Objetivo terapéutico: Curación, paliación, mantenimiento.
- 4) Enfermedad de Debut o Recurrencia tras terapia curativa.



- 5) Presencia de síntomas acompañantes que requieran de otras especialidades.

En el tratamiento del cáncer del pulmón de células no pequeñas, se pueden emplear distintas modalidades terapéuticas: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En esta fase se debe contar con información suficiente para realizar una estadificación correcta del tumor para tomar la decisión terapéutica más adecuada que se recomienda sea tomada en sesión conjuntade Neumología, Cirugía Torácica, Radioterapia y Oncología.

Estadaje y precision de riesgo

El estadaje se realizará mediante la octava edición del AJCC (American Joint Committee on Cancer)

Sistema de Estadaje de AJCC.

Tx: tumor no evaluable, diagnóstico sólo por citología.

T0: no evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ

T1: Tumor ≤ 3 cm en su mayor dimensión, rodeado de parénquima pulmonar o pleura visceral, sin evidencia de invasión bronquial lejana a los bronquios lobares sin usar broncoscopia (ej: no compromiso de bronquio principal). Si la invasión sólo es por broncospía la lesión es clasificada como T1.

T1mi: Adenocarcinoma minimamente invasivo

T1a: Tumor ≤ 1 cm.

T1b: Tumor > 1 cm y ≤ 2 cm.

T1c: Tumor > 2 cm y ≤ 3 cm.

T2: Tumor > 3 cm y ≤ 5 cm

T2a: Tumor > 3 cm y ≤ 4 cm.

T2b: Tumor > 4 cm. y ≤ 5 cm.

T3: Tumor > 5 cm. y ≤ 7 cm o que invade directamente alguna de los siguientes. Pleura parietal, pared torácica (incluyendo tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal, o nódulo(s) tumoral separado en el mismo lóbulo del primario.

T4: tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade alguno de las siguientes, diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, Carina, nódulo(s) tumorales separados en un lóbulo diferente ipsilateral que el primario.

Nx: Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.



N0: no existen metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: Metástasis en ganglios peribronquiales ipsilateral y/o ganglios hiliares ipsilateral y ganglios intrapulmonares, incluyendo compromiso por extensión directa.

N2: Metástasis ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.

N3: Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicas y hiliares contralateral, escalénicas homolaterales o contralaterales o supraclaviculares.

M0: no metástasis a distancia.

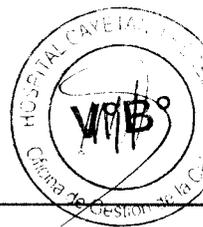
M1: Metástasis a distancia.

M1a: Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral. Tumor con nódulos pleurales o pericárdicos; o derrame pleural o pericárdico maligno,

M1b: Metástasis extra torácica única en un órgano único.

M1c: Múltiples metástasis extra torácicas en un único o múltiples órganos.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
	T1a-c, T2a,b	N1	M0
Estadio IIB	T3	N0	M0
	T1a-c, T2a,b	N2	M0
Estadio IIIA	T3	N1	M0
	T4	N0,N1	M0
Estadio IIIB	T1a-c, T2a,b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3,T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a,M1b
Estadio IV B	Cualquier T	Cualquier N	M1c



BIOMARCADORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS.

Para la solicitud de los biomarcadores nos basaremos en la revisión realizada por el Colegio Americano de Patólogos (CAP), La sociedad Internacional para el estudio de Cáncer de Pulmón (IASLC) y la Asociación de Patólogos Moleculares (AMP)⁽⁸⁾

Se recomienda la realización de Inmunohistoquímica de la mutación del EGFR, reordenamientos de ALK, ROS1, evaluación del nivel de expresión de PDL-1 en los siguientes:

- Estadio Clínico Avanzado (IV), sólo para mutación EGFR se incluye estadios clínicos III.
- Histología de Adenocarcinoma. Independientemente de sus características clínicas.

Si tuvieran histología de células escamosas o células pequeñas, se realizará el Test si:

- Edad de presentación temprana.
- No Fumador.

El tiempo en que se ordena el estudio puede ser al diagnóstico, en la recurrencia o progresión incluso en pacientes que tuvieron estadios clínicos tempranos pero que no fueron analizados.

El Test del EGFR debería ser priorizado en todos los pacientes con Adenocarcinoma pulmonar y en segundo lugar el test para ALK.

6.4.2.1 TRATAMIENTO POR ESTADIO CLINICO.

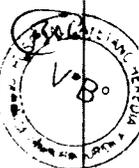
6.4.2.1.1 Manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I y II

Los pacientes con NSCLC que tienen enfermedad limitada a un pulmón y que no involucran el mediastino o sitios más distantes tienen enfermedad localizada, estadio I o estadio II. La enfermedad en estadio I y II representan aproximadamente el 30% de los pacientes con NSCLC (18). En este contexto, la resección quirúrgica es el enfoque principal del tratamiento si no hay contraindicaciones.

La estadificación clínica a menudo no es confiable, y los pacientes que se cree que tienen enfermedad en estadios I o II se reestadifican patológicamente después de la cirugía. La estadificación patológica de los ganglios linfáticos mediastínicos se realiza antes o en el momento de la resección.

Tratamiento quirúrgico.

Para pacientes con función pulmonar adecuada y sin comorbilidad médica grave, se recomienda la resección quirúrgica como tratamiento inicial para pacientes con NSCLC en estadio I o II en lugar de radioterapia.



Para pacientes sometidos a cirugía, se sugiere lobectomía en lugar de un procedimiento más limitado (es decir, resección en cuña o segmentectomía) si el paciente tiene una reserva pulmonar adecuada. Se requiere neumonectomía o resección de manga para tumores proximales que no pueden resecarse por lobectomía.

Los pacientes con tumor que afecta a los ganglios linfáticos mediastínicos (N2) en la muestra quirúrgica final se clasifican y tratan como estadio III patológico.

Tratamiento no quirúrgico.

Para pacientes con tumores primarios pequeños (menos de 5 cm) y función pulmonar alterada o comorbilidad médica que excluye la resección quirúrgica y para aquellos que rechazan la cirugía, se recomienda el tratamiento con radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) en lugar de RT definitiva fraccionada convencional, si la experiencia técnica adecuada está disponible.

Para pacientes con tumores primarios más grandes que no son candidatos para cirugía, recomendamos la radioterapia de fraccionamiento estándar definitiva.

Tratamiento adyuvante

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio I, II, corren un riesgo considerable de recidiva y muerte incluso después de la resección quirúrgica completa. Aproximadamente del 40 al 50 % de los pacientes con estadio IB, del 55 al 70 % de la etapa II, finalmente recurren y mueren a causa de su enfermedad a pesar de la cirugía potencialmente curativa.

Quimioterapia adyuvante.

Estadio I.

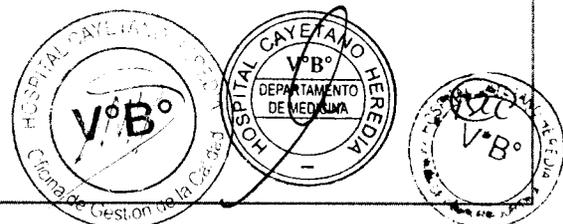
Estadio IA.

Los pacientes con enfermedad en estadio IA no deben recibir quimioterapia adyuvante, dada la evidencia que sugiere empeoramiento de la supervivencia asociado con el tratamiento adyuvante.

En el metanálisis LACE de evaluación del cisplatino adyuvante (LACE), que incluyó cinco estudios con aproximadamente 4600 pacientes con CPCNP completamente resecaado, hubo una tendencia hacia el empeoramiento de la supervivencia entre pacientes con enfermedad en estadio IA que recibieron quimioterapia adyuvante (hazard ratio [HR] de muerte de 1,40, IC del 95%: 0,95 a 2,06) (19).

Estadio IB.

El papel de la quimioterapia adyuvante para los pacientes con enfermedad en estadio IB resecaado sigue siendo controvertido. Se sugiere quimioterapia



adyuvante a pacientes médicamente apropiados con enfermedad en estadio IB cuyos tumores presentan una o más características de alto riesgo.

Los factores de alto riesgo pueden incluir: Tumores poco diferenciados (incluidos tumores neuroendocrinos pulmonares [excluidos los tumores neuroendocrinos bien diferenciados]), invasión vascular, resección en cuña, tumores > 4 cm, afectación pleural visceral y estado de ganglio linfático desconocido (Nx) (20).

En el metanálisis LACE, entre los pacientes con enfermedad en estadio IB, solo hubo una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia general (HR de muerte 0,93, IC del 95%: 0,78 a 1,110) (19)

Para la quimioterapia puede considerarse los esquemas para quimioterapia descritos en en el estadio II.

Estadio II

Quimioterapias que se pueden utilizar.

- Cisplatino 50 mg / m² días 1 y 8; vinorelbina 25 mg / m² días 1, 8, 15, 22, cada 28 días durante 4 ciclos (21).
- Cisplatino 75 mg / m² día 1; gemcitabina 1250 mg / m² días 1, 8, cada 21 días durante 4 ciclos (22).
- Cisplatino 75 mg / m² día 1; docetaxel 75 mg / m² día 1 cada 21 días durante 4 ciclos (23).
- Cisplatino 75 mg / m² día 1, pemetrexed 500 mg / m² día 1 para no escamoso cada 21 días durante 4 ciclos (24).
- Carboplatino AUC 6 día 1, paclitaxel 200 mg / m² día 1, cada 21 días durante 4 ciclos (25), para pacientes con comorbilidades e intolerantes a cisplatino.

6.4.2.1.2 Manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio III.

Estadio Clínico IIIA

Cirugía: tributarios a cirugía los T 1-3, N2; T3, N1.

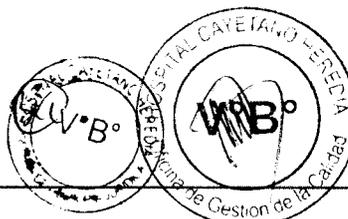
Tratamiento Adyuvante:

Con márgenes negativos: Quimioterapia. Si Fueron N2: Qt + Rt secuencial.

Con márgenes comprometidos: Qt + Rt concurrente.

Tratamiento neoadyuvante: en pacientes con Tumor de Pancoast, con compromiso de pared torácica, vía aérea proximal y/o mediastinal recibirán Qt + Rt concurrente.

Sin criterios de reseabilidad (T4, N0-1): será tributario a Qt + Rt concurrente.



Estadio Clínico IIIB

Cirugía: evaluar si es tributario a tratamiento quirúrgico.

Se debe de confirmar histológicamente el compromiso ganglionar, que de salir positivo: recibirá de manera definitiva Qt + Rt concurrente.

Regímenes de Qt -Rt

- Cisplatino 50mg/m², día 1, 8, 29 y 36;
- Etopósido 50mg/m² día 1-5, 29-33
- Concurrente Rt

- Paclitaxel 50mg/m² semanal;
- Carboplatino 2 AUC
- Concurrente Rt

- Cisplatino 100mg/m² día 1 y 29;
- Vinblastina 5mg/m² semanal
- Seguimiento de RT.

- Paclitaxel 200mg/m² día 1
- Carboplatino 6 AUC.
- Cada 3 semanas x 2 ciclos, Seguimiento de Rt.

6.4.2.1.3 Manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV.

La estrategia de tratamiento debe considerar la histología, patología molecular, edad, PS, comorbilidades y las preferencias del paciente.

La terapia sistémica debe ser ofrecida a todos los pacientes con PS 0-2.

En cualquier estadio del CPCNP, cesar de fumar debe ser altamente recomendado, porque esto mejora los resultados.

6.4.2.1.4 Tratamiento de primera línea de CPCNP negativo para EGFR y ALK, PD-L1

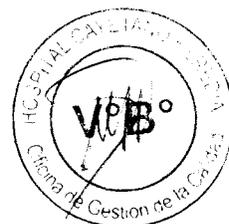
mayor o igual de 50%.

Pembrolizumab se considera una opción estándar de primera línea para pacientes con expresión avanzada de NSCLC y PD-L1 mayor o igual a 50% que no tienen contraindicaciones para el uso de inmunoterapia.

Considerar.

Pembrolizumab 200mg IV, cada 3 semanas por hasta 35 ciclos.

6.4.2.1.5 Tratamiento de primera línea de CPCNP sin driver oncogénico target independientemente del estado de PD-L1.



Quimioterapia con dobletes de platino debe considerarse en todos los pacientes con CPCNP en estadio IV sin un driver oncogénico target, sin comorbilidades mayores y PS 0-2.

Actualmente se recomiendan cuatro ciclos de dobletes basados en platino seguidos de una monoterapia de mantenimiento menos tóxica, o cuatro ciclos en pacientes no aptos para la monoterapia de mantenimiento, hasta un máximo de seis.

Las combinaciones de quimioterapia a base de platino e inhibidores anti-PD-(L1) han demostrado reproduciblemente superioridad a la quimioterapia estándar a base de platino. En ausencia de contraindicaciones y condicionado por la accesibilidad de las combinaciones de anti-PD- (L) 1 con quimioterapia a base de platino, esta estrategia se preferirá a la quimioterapia a base de platino en pacientes con PS 0-1 y PD-L1 < 50%.

En carcinoma de células escamosas (CCS) se recomiendan como primera línea, dobletes a base de platino con un agente citotóxico de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, taxanos) en pacientes con CCS avanzados sin comorbilidades importantes y PS 0-2.

La combinación de quimioterapia basada en pemetrexed se prefiere a las combinaciones basadas en gemcitabina o docetaxel en pacientes con tumores no escamosos.

El uso de pemetrexed está restringido a carcinoma de células no escamosas, en cualquier línea de tratamiento en enfermedades avanzadas.

La combinación de carboplatino con pemetrexed puede ser una opción en pacientes con una contraindicación al cisplatino.

Si el PD- (L) 1 no está disponible para las combinaciones de quimioterapia, puede ofrecerse bevacizumab combinado con paclitaxel / carboplatino en ausencia de contraindicaciones en pacientes con carcinoma de células no escamosa avanzado y PS 0-1 (bevacizumab debe administrarse hasta la progresión).

Esquemas de quimioterapia a considerar:

a.- Cisplatino(75mg/m²)

Pemetrexed: 500mg/m², IV en 3 horas, administrados D1, cada 3 semanas.

b.- Carboplatino: 6 AUC

Paclitaxel: 200mg/m², IV en 3 horas, administrados D1, cada 3 semanas.

c.- Carboplatino: 6 AUC

Pemetrexed: 500 mg/m², Repetir cada 3 semanas



d.- Cisplatino: 75 mg/m² Día 1

Gemcitabina: 1200mg/m² Día 1 y 8, Repetir cada 3 semanas

e.- Carboplatino: 5 AUC Día 1

Gemcitabina: 1000 mg/m² Día 1 y 8, Repetir cada 3 semanas

f.- Cisplatino: 100mg/m² Día 1

Vinorelbine: 25 mg/m² Día 1,8,15 y 22, Repetir cada 4 semanas.

g.- Pemetrexed 500 mg/m² IV en 10 minutos, carboplatino AUC 5 IV y pembrolizumab 200mg IV, administrados el D1 cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido de pemetrexed 500mg/m² IV y pembrolizumab 200mg IV, cada 3 semanas de mantenimiento. Histología no escamosa.

h.- Carboplatino AUC 6 IV, paclitaxel 200 mg/m² IV, bevacizumab 15 mg/kg IV y atezolizumab 1200 mg IV, todos el día D1, cada 3 semanas por 4 a 6 ciclos, seguido de mantenimiento con bevacizumab 15 mg/kg IV y atezolizumab 1200 mg IV en el D1 cada 3 semanas.

Mantenimiento.

La quimioterapia de mantenimiento se debe ofrecer solo a los pacientes con PS 0-1 después de la quimioterapia de primera línea. Las decisiones sobre el mantenimiento deben considerar la histología, la respuesta a la quimioterapia doble y la toxicidad restante después de la primera línea de quimioterapia, PS y las preferencias del paciente.

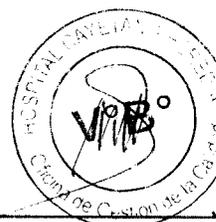
En pacientes con carcinoma de células no escamosas y PS 0-1, se debe considerar el cambio a mantenimiento con pemetrexed en pacientes que tienen control de la enfermedad después de cuatro ciclos de quimioterapia en esquemas a base de platino sin pemetrexed.

El mantenimiento con Pemetrexed debe considerarse en pacientes que tienen control de la enfermedad después de cuatro ciclos de cisplatino / pemetrexed.

El mantenimiento con gemcitabina es una opción en pacientes con CPCNP tratados con cuatro ciclos de cisplatino / gemcitabina.

6.4.2.1.6 Tratamiento de segunda línea de CPCNP sin driver oncológico target.

A los pacientes que progresan clínicamente o radiológicamente después de la terapia de primera línea con PS 0-2 se les debe ofrecer una terapia de segunda línea independientemente de la administración del tratamiento de mantenimiento.



En pacientes con progresión después de la inmunoterapia de primera línea con pembrolizumab, se recomienda quimioterapia a base de platino como opción de tratamiento de segunda línea, se recalca que no recibirán nuevamente inmunoterapia.

Para los pacientes que en su primera línea no hayan recibido inmunoterapia, y se encuentren en progresión de enfermedad determinado por Recist 1.1, serán tributarios a inmunoterapia de acuerdo a la siguiente:

Si PD-L1: $> \text{ o } = 1\%$ = Pembrolizumab 200mg EV Cada 3 semanas hasta progresión. De documentarse respuesta completa el tratamiento culminará en dos años.

Si PD-L1 $< 1\%$ o no se puede documentar, paciente puede beneficiarse de:

- Atezolizumab 1500mg EV Cada 3 semanas hasta progresión de enfermedad.
- Nivolumab 240mg cada 2 semanas x 1 mes y luego pasar a dosis 480mg cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad.

En pacientes no adecuados para la inmunoterapia, se recomienda la terapia de segunda línea. Las opciones comparables como terapia de segunda línea consisten en pemetrexed, solo para carcinoma de células no escamosas, o docetaxel, con un perfil de tolerabilidad más favorable para pemetrexed.

El tratamiento puede prolongarse si la enfermedad se controla y la toxicidad es aceptable.

Ramucirumab / docetaxel es una opción de tratamiento en pacientes con CPCNP que progresa rápidamente después de una terapia de primera línea o inmunoterapia con PS 0-2.

6.4.2.1.7 Tratamiento de primera línea de CPCNP con EGFR mutado.

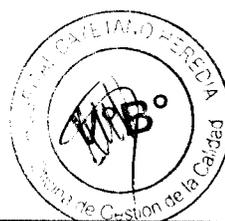
Los pacientes con un tumor con una mutación EGFR sensibilizante deben recibir TKIs de EGFR de primera línea, incluidos erlotinib, gefitinib o afatinib. Ninguno de los tres TKI de EGFR se considera consensualmente como una opción preferida.

El osimertinib de primera línea ahora se considera una de las opciones para pacientes con un tumor con mutaciones de EGFR sensibilizantes.

Todos los pacientes deben ser considerados para EGFR TKIs independientemente de los parámetros clínicos, incluyendo PS, sexo, exposición al tabaco, histología y línea de terapia.

Erlotinib / bevacizumab representa una opción de tratamiento de primera línea en pacientes con tumores EGFR mutados.

Los pacientes con progresión radiológica con beneficio clínico continuo pueden continuar con EGFR TKI.



En pacientes con CPCNP con EGFR mutado con progresión distante localizada y control sistémico en curso, se puede considerar la continuación del tratamiento con EGFR TKI en combinación con el tratamiento local de sitios metastásicos progresivos

Considerar:

Osimertinib 80 mg VO, 1 vez al día.

Erlotinib 150 mg VO, 1 vez al día, asociado a bezacizumab 15 mg/kg IV , cada 21 días.

Erlotinib 150 mg VO, 1 vez al día.

Gefitinib 250 mg VO, 1 vez al día.

Afatinib 40 mg VO, 1 vez al día.

6.4.2.1.8 Tratamiento de segunda línea de CPCNP con EGFR mutado

EGFR TKI debe interrumpirse en el momento en que el paciente comience con quimioterapia para el tratamiento de la resistencia a TKI.

Todos los tumores con evidencia clínica de resistencia a EGFR TKI, no tratados previamente con osimertinib, deben analizarse para detectar la presencia de la mutación EGFR exon 20 T790M.

Osimertinib es la terapia estándar para pacientes cuyos tumores son positivos para T790M ya sea en biopsia líquida o re-biopsia, si no recibieron previamente, considerar Osimertinib 80 mg VO, 1 vez al día.

En CPCNP con EGFR mutado con enfermedad del SNC, osimertinib es altamente activo.

El doblete basado en platino es la terapia estándar para pacientes cuyo tumor se ha evaluado con T790M negativo en una nueva biopsia o en una biopsia líquida (solo cuando no es posible realizar una nueva biopsia).

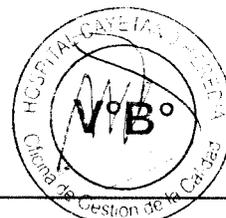
6.4.2.1.9 Tratamiento de primera línea de CPCNP con rearrreglos ALK.

Los pacientes con CPCNP con rearrreglos ALK deben recibir ALK TKI de primera línea, incluido crizotinib, ceritinib, alectinib.

El alectinib se asocia con una SLP más larga y una toxicidad más baja que el crizotinib y mostró actividad contra la enfermedad del SNC en pacientes que previamente no recibieron tratamiento con CPCNP ALK positivo.

En pacientes con afectación del SNC, el uso de ALK TKI en primera línea es eficaz, y se recomienda el alectinib o ceritinib. Ceritinib representa una mejor estrategia de tratamiento que la quimioterapia y presumiblemente crizotinib; el alectinib representa una mejor opción de tratamiento que el crizotinib.

En pacientes con CPCNP con reordenación de ALK con progresión distante localizada y control sistémico en curso, se puede considerar la continuación del tratamiento con ALK TKI en combinación con el tratamiento local de sitios metastásicos progresivos.



Se recomienda:

Alectinib 600 mg VO, 2 veces al día con la comida.

Ceritinib 750 mg VO, 1 vez al día.

Crizotinib 250 mg VO, 2 veces al día.

6.4.2.1.10 Segunda y más líneas de tratamiento de CPCNP con rearrreglos ALK

Cualquier paciente con CPCNP que albergue una fusión ALK debe recibir crizotinib como terapia de próxima línea, si no se recibió previamente.

Ceritinib y alectinib se recomiendan en pacientes con CPCNP avanzado positivo para ALK que progresan con el tratamiento o son intolerantes a crizotinib.

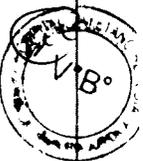
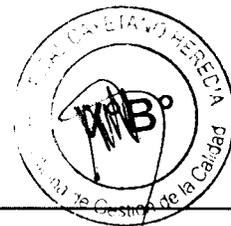
En pacientes con CPCNP ALK positivo que progresa con crizotinib con progresión del SNC, el tratamiento debe ser un TKI de ALK de próxima generación, como alectinib o ceritinib

6.4.2.1.11 Evaluación de la respuesta

Se basará en la determinación, generalmente por TEM, de cambios en las dimensiones del tumor. Estos cambios se califican en base a las definiciones de respuesta detalladas en los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) y OMS; ambas clasificaciones establecen cuatro categorías de respuesta:

1. Respuesta completa.
2. Respuesta parcial.
3. Enfermedad estable.
4. Progresión de enfermedad.

El razonamiento de que los cambios en el tamaño tumoral posterior al tratamiento, determinados generalmente con TEM, sean un marcador certero de eficacia terapéutica está lleno de obstáculos. Este tipo de tumores generalmente están compuestos de proporciones variables de células malignas, de estroma y de células inflamatorias. En muchas ocasiones existen lesiones con actividad tumoral que son ignoradas, así como lesiones negativas que se incluyen en la evaluación post-tratamiento. En el seguimiento del tumor primario, factores como atelectasias, neumonitis pos radiación o fibrosis, comprometen la adecuada determinación de posibles cambios en las dimensiones antes y después del tratamiento. El seguimiento con TEM seriadas puede ser de utilidad; sin embargo, puede haber tumores con bajas tasas de doblaje en los cuales la actividad tumoral no se hace evidente hasta años después, o



puede haber tumores agresivos que crecen en semanas. Por lo que aún no está reglado.

Rebiopsia

Pacientes en progresión de enfermedad de estadios clínicos avanzados: en el caso de que presenten la mutación EGFR y estén recibiendo terapia anti EGFR, para determinación de la mutación de resistencia T790M; en casos de recurrencia , aparición de nueva lesión.

6.4.3 Efectos Adversos o colaterales con el tratamiento

Cisplatino

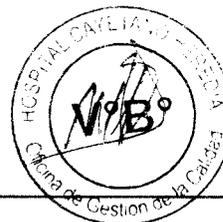
- Hematológicos: Mielosupresión (25 - 30%)
- GI: náuseas y vómitos (76 – 100%)
- Ototoxicidad: dosis dependiente (30%)
- Hidro - electrolítico: hipomagnesemia, hipocalemia, hipocalcemia (20 – 40%)
- Renal: insuficiencia renal (28 – 36%)
- Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%)
- Sensorial: neuropatía sensorial dosis dependiente

Carboplatino

- Hematológicos: anemia (71 – 90%, G3-4:21%) neutropenia (67%, G 3-4:15-26%), trombocitopenia(62%, G 3-4: 25 - 35%)
- GI: náuseas y vómitos (65 – 81%)
- Hidro-electrolítico: hipomagnesemia, hipocalemia, hipocalcemia (20 – 40%)
- Renal: insuficiencia renal (18%)
- Hepática: hipertransaminasemia transitoria (15 – 37%)
- Sensorial: neuropatía sensorial reversible (5 – 10%).

Docetaxel

- Sistema nervioso central: toxicidad del sistema nervioso central (20% a 58%; grave: ≤6%; incluida la neuropatía), astenia (G3-4: 22.5%)
- Dermatológico: alopecia (56% a 76%), reacción dermatológica (20% a 48%; grave: ≤5%), enfermedad de las uñas (11% a 41%)
- Endocrino y metabólico: retención de líquidos (incluye edema y derrame, 13% a 60%; grave: 7% a 9%; dependiente de la dosis)
- Gastrointestinal: Estomatitis (19% a 53%; G3-4:3.6%), diarrea (23% a 43%; grave: 5% a 6%), náuseas (34% a 42%, G3-4:5.1%), vómitos (22% a 23%)
- Hematológico y oncológico: Neutropenia (84% a 99%;G 3-4:27.7%), leucopenia (84% a 99%; G 3-4:21.9%), anemia (65% a 97%; G3-4: 4.6%), trombocitopenia (8% a 14%; grado 4: 1%; dependiente de la dosis) , neutropenia febril (≤14%; dependiente de la dosis)
- Hepático: aumento de las transaminasas séricas (4% a 19%)



Paclitaxel

- Hematológicos: Neutropenia (14 – 98%, nadir 11º día y se recupera al 15-21º día), trombocitopenia (1 – 20%), anemia (2 – 90%).
- Cardiovascular: EKG anormal (14 – 23%), edema (21%), hipotensión (12%).
- GI: Náuseas y vómitos (52%), diarrea (38%), mucositis (3 - 35%) dolor abdominal con paclitaxel intraperitoneal, elevación de transaminasas (19%), y de fosfatasa alcalina (22%), astenia.
- Neurológico: Neuropatía periférica (7 – 70%), artralgias/mialgias (60%), debilidad (17%).
- Piel y anexos: Síndrome mano pie, alopecia (87%), rash (12%).
- Reacción de hipersensibilidad: 31 – 45%

Nab-Paclitaxel

- Hematológicos: Neutropenia (9 – 80%), anemia (1 – 33%), trombocitopenia (2 – 18%)
- Cardiovascular: EKG anormal (35 – 60%)
- GI: Náuseas y vómitos (12 – 30%) elevación de transaminasas (39%) y fosfatasa alcalina (36%), astenia (47%).
- Renal: Incremento de creatinina (1 – 11%)
- Neurológico: Neuropatía periférica dosis acumulable (10 - 70%), fatiga (25%), mialgia/artralgia (44%)
- Piel y anexos: Alopecia (56%), mialgia (44%)

Gemcitabina

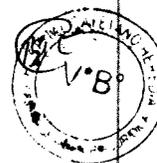
- Hematológicos: neutropenia (7 – 63%), trombocitopenia (24 – 36%), anemia (2 – 73%)
- Cardiovascular: edema periférico (20%)
- GI: náusea y vómitos (3 - 70%), diarrea (19 – 30%), estomatitis (10 – 11%), elevación de transaminasas (4 – 72%), incremento de bilirrubinas (4 – 26%)
- Renal: proteinuria (32 – 45%), hematuria (1 – 35%), BUN incrementado (16%)

Vinorelbine

- Hematológicos: neutropenia (28 – 85%, al 5 – 10º día y se recupera al 7 – 14º día), anemia (9 – 38%).
- GI: náuseas y vómitos (2 – 40%) constipación (35%), diarrea (12 – 17%), dolor abdominal (10 – 18%), incremento de transaminasas (2 – 67%), incremento de bilirrubina (3 – 13%)
- Renal: incremento de creatinina (13%)

Etopósido

- Dermatológicos: Alopecia (33-44%), rash (35)
- Gastrointestinal: Náuseas y vómitos (37%), Estomatitis (11%), anorexia (16%)



- Hematológico y oncológico: Neutropenia (88%, G4: 37%), leucopenia (91%, G4:17%), anemia (72%; G3-4: 19%), trombocitopenia (23%; grado 4: 9%)

Erlotinib

- Dermatológicos: Alteraciones en uñas (4%), rash (73%, G3-4: 2%)
- Gastrointestinal: Náuseas o vómitos (1%), Estomatitis (13%, G3-4%: 1%), diarrea (25%, G3-4%: 1%).
- Hematológicos: Neutropenia (6%), anemia (5%), trombocitopenia (4%)
- Hepáticos: Incremento ALT (37%, G3-4: 4%)
- Neuromuscular y esquelético: fatiga (5%)
- otros: Infección (17%, G3-4:1%)

Afatínib

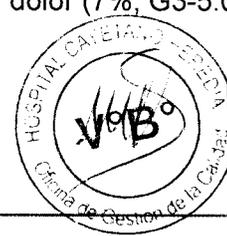
- Dermatológicos: Acne/rash (G3-4%: 15 - 17%), alteraciones en uñas (G3-4%: 13 - 15%),
- Gastrointestinal: Náuseas (G3-4%: 2-3%), vómitos (G3-4%: 2 - 4%), Estomatitis (G3-4%: 6-8%), diarrea (G3-4%: 11 - 16%).
- Hematológicos: Neutropenia (G3-4%: 0.5%), anemia (G3-4%: 0.5%), trombocitopenia (G 3-4%: 0.5%)
- Hidroelectrolítico: Hipokalemia (G3-4%: 0.5 - 3%),
- Neuromuscular y esquelético: debilidad (39%), fatiga (G3-4%: 1%),

Osimertinib

- Piel y faneras: Paroniquia (35%), rash/acné (58%), resequedad de piel (36%), prurito (17%), alopecia (7%)
- Cardiológicos: Prolongación del intervalo QT (10%)
- Gastrointestinal: Náuseas (14%), vómitos (11%), Estomatitis (29%), diarrea (58%), hiporexia (20%), constipación (15%)
- Hematológicos: Neutropenia (6%), anemia (12%), trombocitopenia (4%)
- Hepáticos: Incremento ALT (6%), AST (9%)
- Pulmonares: Disnea (13%), tos (16%, infecciones (10%))
- Neuromuscular y esquelético: fatiga (14%)
- SNC: cefalea (12%)

Alectinib

- Piel y faneras: Reacción de fotosensibilidad (5%, G3-5: 1%), alopecia (1%)
- Gastrointestinal: Náuseas (14%, G3-5:1%), vómitos (7%, G3-5:0%), diarrea (12%, G3-5:0%), incremento de peso (10%, G3-5:0%), disgeusia (3%)
- Hematológicos: Anemia (20%, G3-5:5%)
- Hepáticos: Incremento ALT (15%, G3-5:5%), incremento AST (14%, G3-5:5%), incremento de bilirrubina (15%, G3-5:2%), incremento de GGT (1%, G3-5:1%)
- Oculares: Visión borrosa (2%, G3-5:0%), dificultad visual (1%, G3-5: 0%)
- Neuromuscular y esquelético: Mialgias (16%, G3-5:0%), dolor (7%, G3-5:0%)



Crizotinib

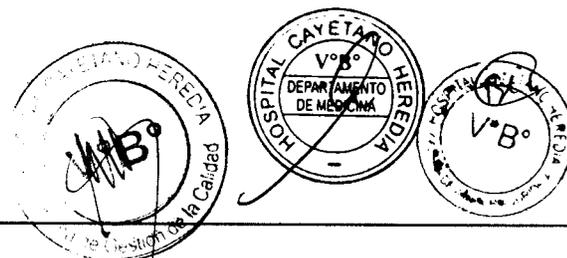
- Piel y faneras: Alopecia (7%, G3-5:0%)
- Gastrointestinal: Náuseas (48%, G3-5:3%), vómitos (38%, G3-5:3%), diarrea (45%, G3-5:2%), disgeusia (19%, G3-5:0%)
- Hematológicos: Anemia (5%, G3-5:1%)
- Hepáticos: Incremento ALT (30%, G3-5:15%), incremento AST (25%, G3-5:11%), incremento de bilirrubina (1%, G3-5:0%), incremento de GGT (7%, G3-5:1%)
- Oculares: Visión borrosa (7%, G3-5:0%), dificultad visual (12%, G3-5: 0%), fopsias (6%, G3-5: 0%)
- Neuromuscular y esquelético: Mialgias (2%, G3-5:0%), dolor (2%, G3-5:0%)

Bevacizumab

- Hematológica: neutropenia (21 – 27%), hemorragia (5 – 40%)
- Cardiovascular: hipertensión (5 - 34%), eventos tromboembólicos (3 – 21%), hipotensión (7 – 15%)
- GI: dolor abdominal (8 - 62%), náuseas y vómitos (11 – 52%), anorexia (35 – 43%), constipación (4 – 40%), diarrea (1 – 34%) perforación GI, hemorragia GI (19 - 24%), dispepsia (17 – 24%), flatulencia (11 – 19%).
- Renal: proteinuria (4 - 36%).
- Respiratorio: epistaxis (19 - 35%), disnea (26%), infección respiratoria aguda (40 – 47%).

Pembrolizumab

- Cardiovascular: edema periférico (14%)
- Sistema nervioso central: fatiga (26% a 43%), cefalea (11%)
- Dermatológico: prurito (11% a 28%), erupción cutánea (20% a 24%, inmunomediada: 1%)
- Endocrino y metabólico: hiperglucemia (49%), hipoalbuminemia (37%), hiponatremia (10% a 37%), hipertrigliceridemia (33%), disminución del fosfato sérico (29%), aumento del potasio sérico (28%), disminución del bicarbonato sérico (22%), hipocalcemia (21%), hipotiroidismo (inmunomediado, 9% a 14%)
- Gastrointestinal: disminución del apetito (20% a 22%), estreñimiento (19% a 22%), náuseas (13% a 22%), diarrea (18% a 20%), dolor abdominal (13% a 18%), vómitos (12% a 15%)
- Genitourinario: infección del tracto urinario (15% a 19%), hematuria (12% a 13%)
- Hematológico y oncológico: anemia (17% a 44%, grados 3/4: 6% a 10%), linfocitopenia (40%; grados 3/4: 9%), trombocitopenia (27%; grados 3/4: 4%), neutropenia (24%; grados 3/4: 7%)
- Hepático: Aumento de la fosfatasa alcalina sérica (17% a 37%), aumento de la AST sérica (24% a 28%), aumento de la ALT sérica (21%)



6.4.4 Signos de Alarma.

1. Hemoptisis
2. Anemia severa.
3. Dolor torácico.
4. Dificultad respiratoria.
5. Sd. Vena Cava superior.
6. Trastornos de Conciencia

6.4.4.1 Criterios de hospitalización o de admisión en áreas especializadas:

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas generalmente requieren de manejo ambulatorio, pero existen algunas condiciones que requieran su hospitalización para administración de tratamiento o para el manejo de algunas complicaciones:

1. Dolor torácico
2. Disnea
3. Hemoptisis no controlada.
4. Efusión pleural masiva
5. Tratamiento quirúrgico programada de lobectomía +/- disección ganglionar, metastasectomía.
6. Toxicidad gastrointestinal grado III-IV por quimioterapia.
7. Neutropenia febril.
8. Síndrome de Compresión medular
9. Síndrome de Vena cava superior: para manejo de posibles causas.
10. Trastorno de conciencia: Metástasis cerebral, trastorno hidroelectrolítico

6.4.5 Criterios de alta.

Pacientes hemodinamicamente estables, sin signos de sepsis, buena tolerancia oral, cuentas hematológicas y bioquímicas dentro de parámetros normales, funciones vitales normales y en recuperación postoperatoria.

Descanso médico: de acuerdo a criterio médico y se otorga como resultado de reconocimiento médico por el cual se acredita que las condiciones de salud del titular activo, requiere descanso físico o como consecuencia de la atención médica está incapacitado temporalmente para su trabajo habitual.



6.4.6 Pronóstico.

Etapa	Tasa de supervivencia a los 5 años
IA	67%
IB	57%
IIA	34%
IIB	22-24%
IIIA	9-13%
IIIB	3-7%
IV	1%

6.5 COMPLICACIONES.

1. Dolor torácico.
2. Neumotórax.
3. Hemoptisis.
4. Esofagitis.
5. Neutropenia Febril.
6. Gastroenterocolitis por Quimioterapia.

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA.

La referencia y contra referencia deben seguir lo establecido en la norma técnica N° 018- MINSAL/ DGSP-V.01: "Norma Técnica del Sistema de Referencia y Contra-referencia de los Establecimientos de Salud".

6.6.1 Referencia

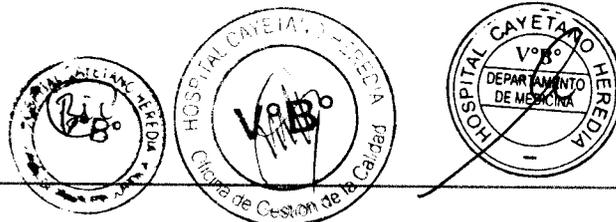
Los pacientes con presunción diagnóstica deben ser referidos para tratamiento a un centro especializado que cuente con un equipo médico multidisciplinario entrenado en el tratamiento de la patología referida.

6.6.2 Contrareferencia.

El seguimiento cercano debe ser considerado al nuevo estándar en los pacientes con cáncer de pulmón, se ha demostrado que hay mejoras en la supervivencia con la detección temprana de las recaídas, sobre todo las que son locoregionales.

SEGUIMIENTO EN ADYUVANCIA: Individualizar según riesgo de recaída*.

	1°-3° Años.	4°-5° Año.	>5° Año.
Anamnesis/Exploración + Analítica con función Hepática y renal.	Cada 3-6m	Cada 6m	Anual.
TAC Tórax-Abd-Pelvis	Cada 3-6m	6m.	Anual

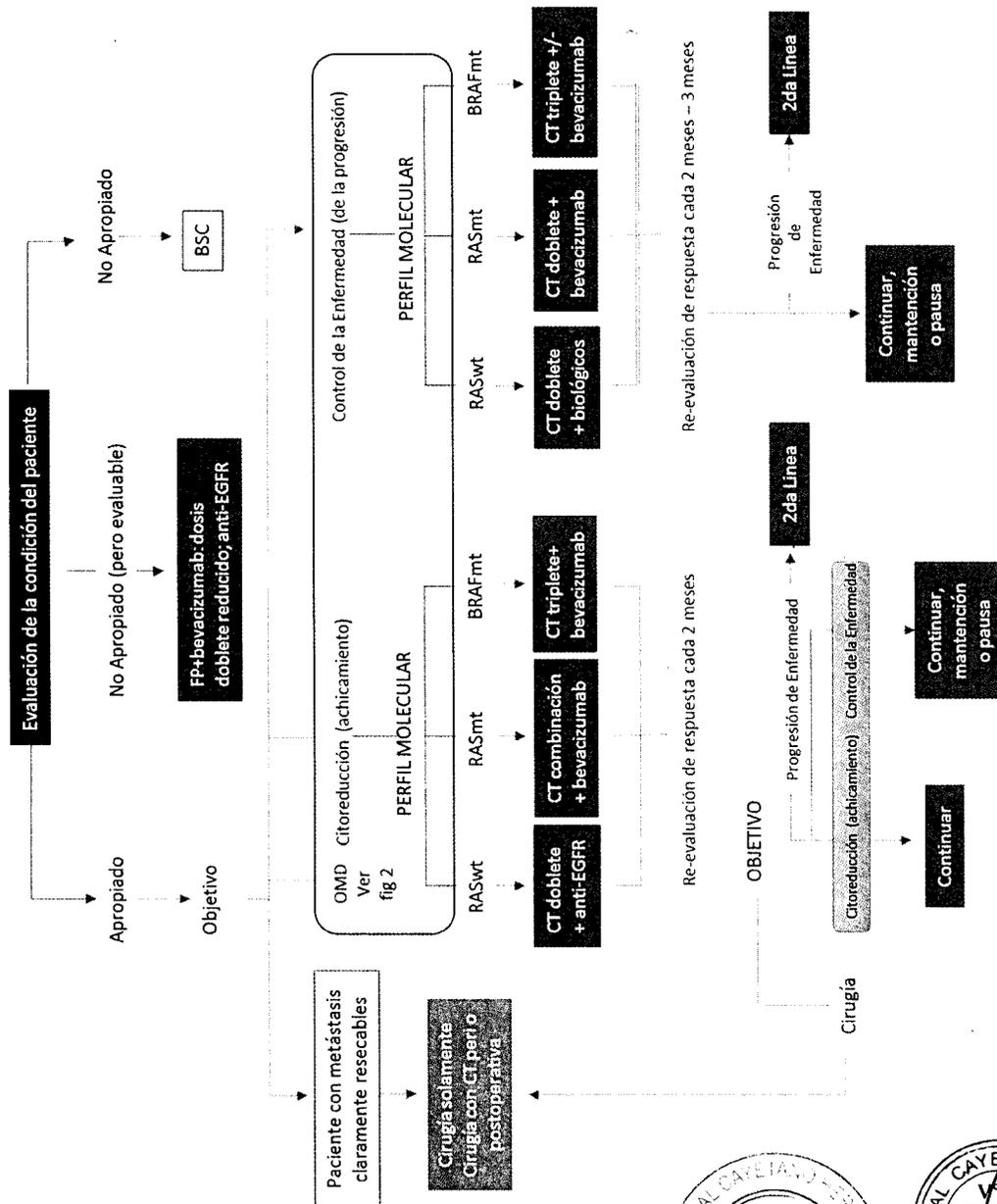


SEGUIMIENTO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA:

- Si está en tratamiento activo: Cada 2-3m con anamnesis/exploración + analítica con marcadores+ TAC A-P.
- Si no está con QT: según precise para control de síntomas.

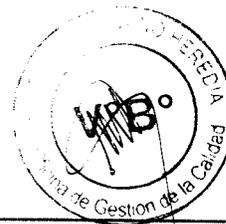
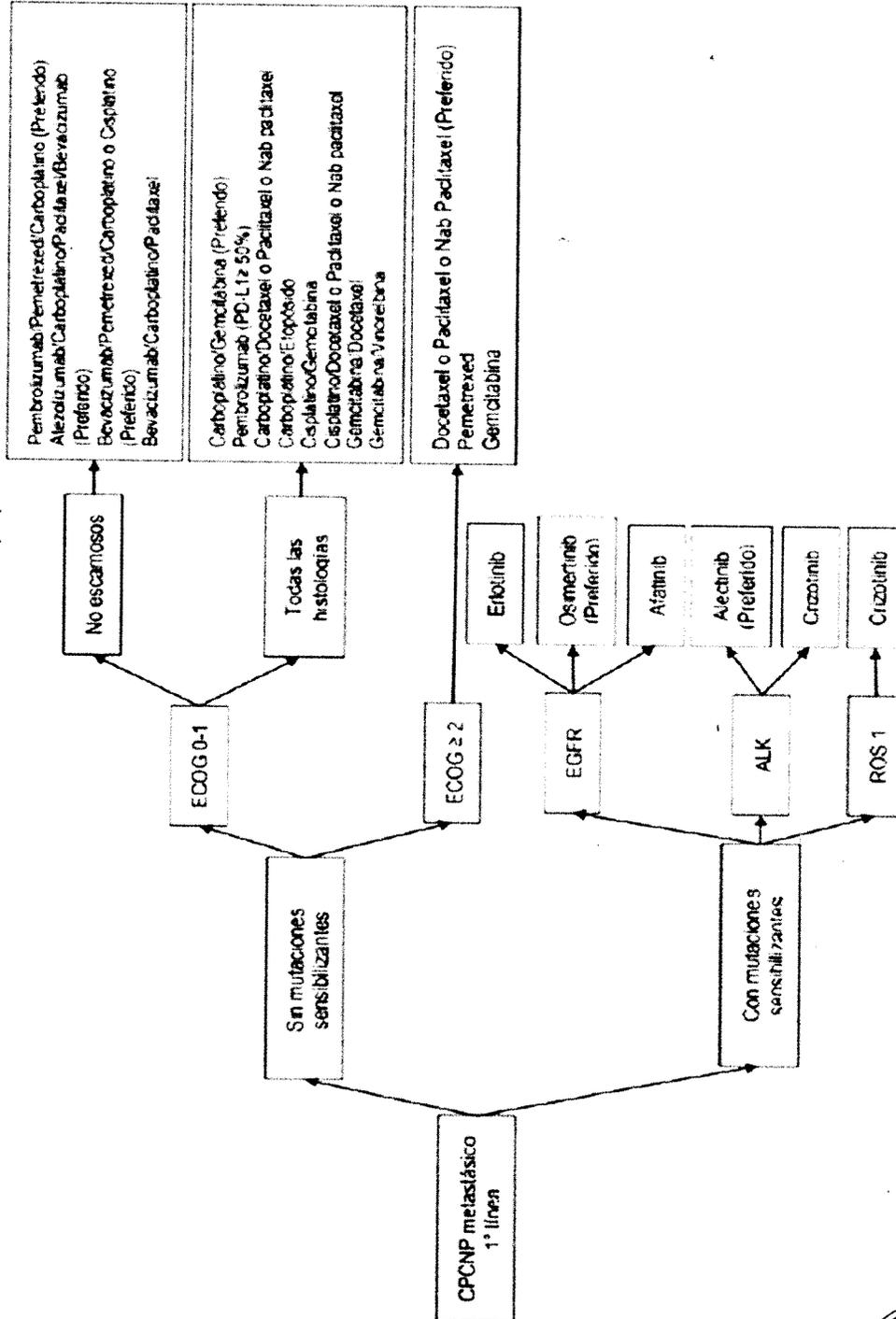
6.7 FLUXOGRAMA/ALGORITMO

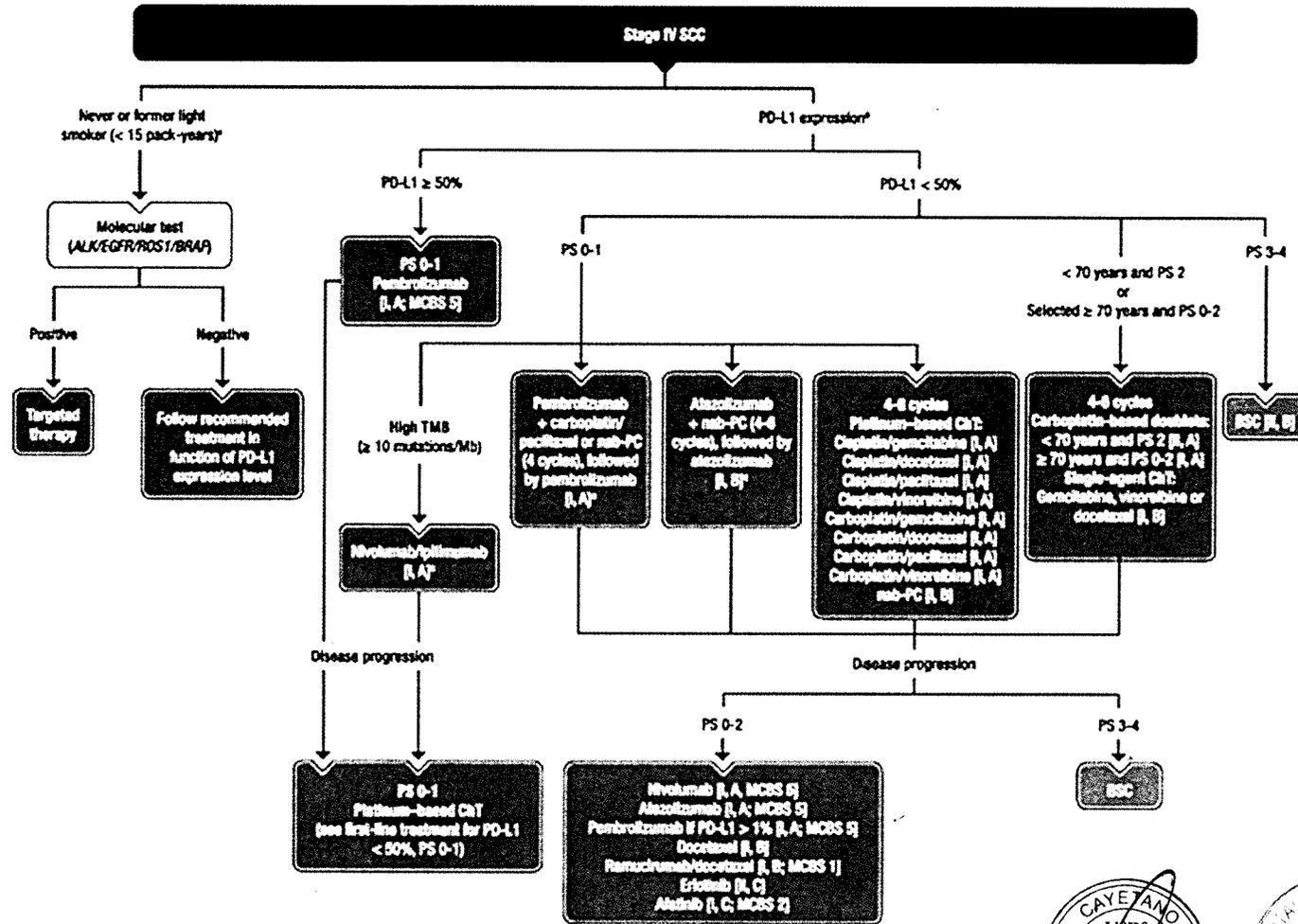
Flujograma de tratamiento del CCRm (Adaptado y modificado de las guías ESMO)



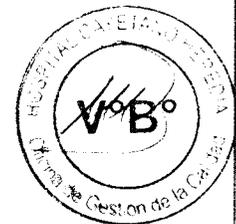
VII ANEXOS

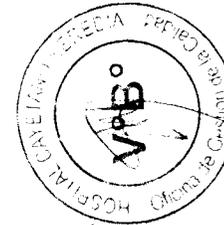
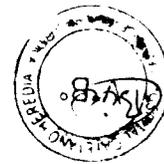
Anexo 1: Escenario metastásico



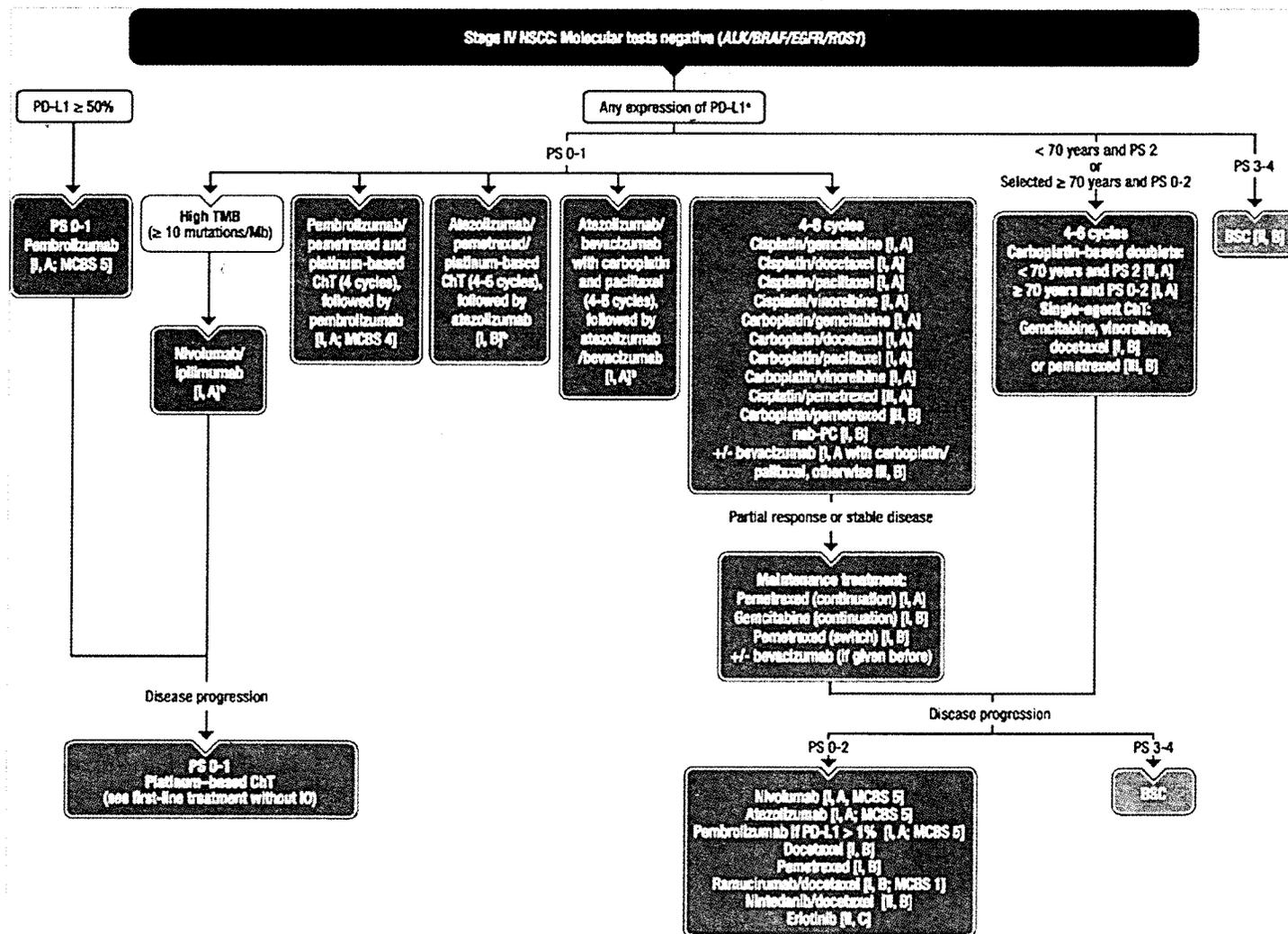


Anexo 2: Tratamiento de Carcinoma Escamoso EC IV



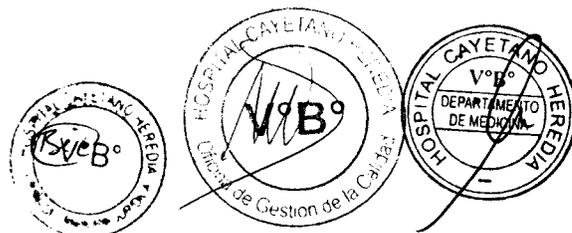


Anexo 3: Tratamiento de Carcinoma No escamoso EC. IV. Estudio Molecular negativo.



VIII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molecular Testing for Selection of Patients With Lung Cancer for Epidermal Growth Factor Receptor and Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Society for the Study of Lung Cancer/ Association of Molecular Pathologists Guideline. Natasha B. Leighl, Natasha Rekhtman, William A. Biermann, James Huang, et al. JCO October 13, 2014.
2. Postmus, P.E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv1-iv21, 2017.
3. David S. Ettinger, MD/Chair et al. NCCN Guidelines VERSION 6.2018 Non Small Cell Lung Cancer. Agosto 2018. NSCL-D.
4. Kreuter M, et al. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol 2013; 24:986-992.
5. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol. 2013;8(7):823-59.
6. Pennock G.K, Chow L.Q.M, et al. The evolving role of immune checkpoint inhibitors in cancer treatment. The Oncologist, 20 (2015), pp. 1-11
7. Herzberg, B, Campo, M.J, Gainor, J.F, et al. Immune checkpoint inhibitors in non small cell lung cancer. The Oncologist, 22 (2017), pp. 81-88
8. Brahmer, J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non small cell lung cancer. N Eng J Med, 373 (2015), pp. 123-125.
9. Borghaei, H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non small cell lung cancer. N Eng J Med, 373 (2015), pp. 1627-1639.
10. Herbst, R., et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated PD-L1 positive, advanced non small cell lung cancer (KEYNOTE-10): A randomised controlled trial. Lancet, 387 (2016), pp. 1540-1550.
11. Rittmeier, A, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non small cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet, 389 (2017), pp. 255-265.
12. Reck, M., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non small cell lung cancer. N Eng J Med, 375 (2016), pp. 1823-1833.



13. Langer, C.J., et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*, 17 (2016), pp. 1497-1508.
14. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Gosselink T, et al. Ramucirumab plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384 (9944):665-73.

