



Artículo original

Evaluación y Manejo del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) Temprano y localmente avanzado: 2do Consenso Nacional de la Sociedad Panameña de Oncología (SPO).

Evaluation and Management of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Early and locally advanced: 2nd National Consensus of the Panamanian Oncology Society (SPO).

*Pereira Y, **Véliz I., ***Pérez-Jiménez G., ***Arauz R., ***Ruiz Y., **Guardia M., ***Lio J., ***Franco K., *Aguilar C., **Crismatt A.

*Servicio de Cirugía Oncológica, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. **Servicio de Oncología Médica, Instituto Oncológico Nacional (ION), Panamá. ***Servicio de Radio Oncología, Hospital Santo Tomás (HST), Panamá.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Palabras claves:

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas, estadificación, mediastino, riesgo quirúrgico, evaluación cardiológica, evaluación de la función pulmonar, segmentectomía, lobectomía, pneumonectomía, radioterapia, tratamiento adyuvante, quimioterapia.

Keywords:

Non-Small Cell Lung Cancer, Staging, Mediastinum, Surgical Risk, Cardiac Evaluation, Pulmonary Function Evaluation, Segmentectomy, Lobectomy, Pneumonectomy, Radiotherapy, Adjuvant Treatment, Chemotherapy.

Correspondencia a:

Dra. Yamilet Pereira y

Dr. Alejandro Crismatt

Correo electrónico:

yamilethjp@hotmail.com

drcrismatt@gmail.com

Resumen

Después de confirmado el diagnóstico histológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) se debe proceder a una evaluación clínica completa.

En la evaluación por el grupo multidisciplinario es importante definir de manera inicial si el paciente tiene enfermedad a distancia.

De no tenerla, el siguiente paso es definir la presencia de enfermedad ganglionar mediastinal y la capacidad funcional pulmonar del paciente, ya que el tratamiento a seguir dependerá de la evaluación minuciosa de dichas variables.

Abstract

After the histological diagnosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) has been confirmed, a complete clinical evaluation should be performed.

In the evaluation by the multidisciplinary group it is important to define in an initial way if the patient has distant disease.

If not, the next step is to define the presence of mediastinal lymph node disease and the pulmonary functional capacity of the patient, since the treatment to be followed will depend on the detailed evaluation of these variables.

Evaluación Inicial

1. Evaluación de la Enfermedad a Distancia

En todo paciente en el que se sospeche CP, se debe realizar una tomografía de tórax (TC) contrastada con extensión al abdomen superior (para evaluar hígado y suprarrenales). La tomografía ofrece información importante sobre una posible afectación ganglionar mediastinal e infiltración de estructuras adyacentes al pulmón (como grandes vasos, columna vertebral y pared torácica). Si en la tomografía no se hace evidente la presencia de en-

fermedad metastásica, se hace necesaria la realización de PET/CT[1].

El uso combinado de la TC con el PET (PET/CT) utilizando la 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) como marcador y el "Standard Uptake Value" (SUV) como unidad de valoración, representa una importante herramienta en el diagnóstico y planificación del tratamiento del CP, así como una aproximación a la caracterización del NP.

La PET modifica la indicación terapéutica hasta en el 24% de las ocasiones, evita toracotomías no curativas en el

5 % y modifica el abordaje terapéutico en 40% de los candidatos a quimio-radioterapia (QT/RT) radical[1,2].

EL PET/CT se recomienda para el estadiaje del mediastino y extra torácico, en los pacientes con CPCNP en etapas clínicas IA hasta IIB, cuando existe la intención curativa. Para la clasificación de TNM, tiene una exactitud diagnóstica para la "T" del 70-97%; en el derrame pleural maligno tiene una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 100%, 71%, 63 % y 100 % respectivamente, lo que evita estudios más agresivos cuando no existe captación pleural. En la descripción de la "N", es donde este estudio tiene mayor trascendencia, con una sensibilidad del 79-85% y una especificidad del 89-92%. Según aumenta el tamaño del ganglio, aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad[3,4]. En la descripción de la "M" tiene una exactitud diagnóstica del 82-92%, en este caso sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a la TC o la PET por separado.

En todo paciente candidato a tratamientos locales (Cirugía, Radioterapia), se recomienda la resonancia magnética del cerebro, para descartar enfermedad metastásica, ya que ofrece una mejor sensibilidad diagnóstica que la TC y el PET/CT[5].

Recomendaciones para la evaluación de la enfermedad a distancia.

- En todo paciente con cáncer de pulmón el estudio de extensión inicial es la TC contrastada de tórax y abdomen superior.
- Una vez realizada la TC, el resto de estudios diagnósticos deben ser realizados en el contexto de un equipo multidisciplinario.
- Si en el estudio inicial no se hace evidente enfermedad a distancia, recomendamos la realización de PET – CT.
- Si en el PET-CT se sospecha enfermedad metastásica, recomendamos la confirmación histológica, sobre todo en pacientes con enfermedad oligometastásica o con captación limítrofe del radiofármaco.
- Si el paciente es susceptible a tratamientos locales (Cirugía, Radioterapia), la RM de cráneo es mandatoria.

2. Estadificación del Mediastino: TNM

Las adenopatías mediastinales pueden detectarse inicialmente por métodos no invasivos como la TC y el PET-CT, y una vez identificadas se hace necesaria su corroboración histológica para la toma de decisiones. En los pacientes con estadio clínico I (tumores menores de 3 cm) por TC y PET-CT, el riesgo de afección ganglionar

N2 es del 6.5 %, por lo que la evaluación detallada del mediastino es imperativa en todos los pacientes con CP-CNP y enfermedad potencialmente susceptible de tratamientos locales (Estadio I – III)[6,7].

Los métodos diagnósticos mínimamente invasivos tales como el Ultrasonido Endobronquial y la ultrasonografía endoscópica, aportan una mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para la afectación de los ganglios mediastínicos e hiliares, que la TC y el PET – CT y se prefieren sobre la mediastinoscopia por ser menos costosos y más seguros[8].

Recomendación para la evaluación del mediastino.

- La enfermedad voluminosa por TC o PET-CT no requiere confirmación histológica (Adenopatía mayor de 3 cm, múltiples estaciones ganglionares afectadas)
- Los tumores periféricos menores de 3 cm (T1) y con PET – CT normal (Ganglios menores de 1 cm sin captación anormal) pueden ir directamente de cirugía.
- En el resto de los escenarios, recomendamos la evaluación del mediastino por técnicas mínimamente invasivas o invasivas.
- Recomendamos el abordaje inicial con las técnicas mínimamente invasivas (Ultrasonido endoscópico, Ultrasonido Endobronquial), por ser más seguras y menos costosas, con la limitante de que requieren una curva de aprendizaje mayor y que no están ampliamente disponibles en nuestro país.
- De no disponerse de las técnicas mínimamente invasivas, o en el caso de que estas sean negativas pero la sospecha de afección ganglionar mediastinal siga siendo alta, recomendamos la mediastinoscopia.

3. Evaluación del Riesgo Quirúrgico

El primer paso en la evaluación preoperatoria del paciente CPCNP es la cuantificación del riesgo cardiovascular. Posteriormente se realizará la evaluación de la función pulmonar y en casos seleccionados, su capacidad de esfuerzo aeróbico. La evaluación cardiovascular y pulmonar permitirá conocer de manera precisa el riesgo quirúrgico del paciente y por lo tanto, definir estrategias para reducirlo o en ocasiones, diferir por completo el tratamiento radical y evaluar alternativas no quirúrgicas[9].

Evaluación cardiológica

Se estima que el riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio (IAM) tras una resección pulmonar está entre el

1 y el 5 %, según el “American College of Cardiology” y la “American Heart Association (ACC/AHA). Además del de la historia clínica, centrada en reconocer los síntomas y factores de riesgo cardiovascular, y el electrocardiograma en condiciones basales, recomendamos utilizar el índice de riesgo cardíológico específico para pacientes

sometidos a resección pulmonar, conocido como “Thoracic Revised Cardiac Risk Index”. Este índice clasifica a los pacientes en cuatro categorías, y se recomienda la referencia a cardiología a todos los que tengan un puntaje > 1.5 (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. Índice de Riesgo Cardíaco Revisado en Cirugía de Tórax *

Factores de Riesgo	
Cardiopatía isquémica	1.5 puntos
Historia de Enfermedad cerebro Vascular	1.5 puntos
Niveles de creatinina > 2 mg/dl	1 punto
Se planea Pneumonectomía	1.5 puntos
Grupos de Riesgo	
A	0 puntos
B	1 – 1.5 puntos
C	2 – 2.5 puntos
D	> 2.5 puntos

* Brunelli A, Varela G, Salati M et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. Ann Thorac Surg 2010; 90: 199–203. * Cardiopatía isquémica (Historia de Infarto al miocardio, prueba de estrés al ejercicio positiva, síntomas de angina presentes, terapia con nitratos, ECG con ondas Q patológicas), * Enfermedad cerebrovascular (Isquemia Cerebral transitoria, Accidente Cerebro Vascular)

La prueba de esfuerzo puede ser igual de útil que un test de estrés cardíológico, al descubrir posibles situaciones de isquemia miocárdica oculta y poder cuantificar su magnitud a través de los parámetros de función del ventrículo izquierdo[10-13].

Evaluación de la función Pulmonar

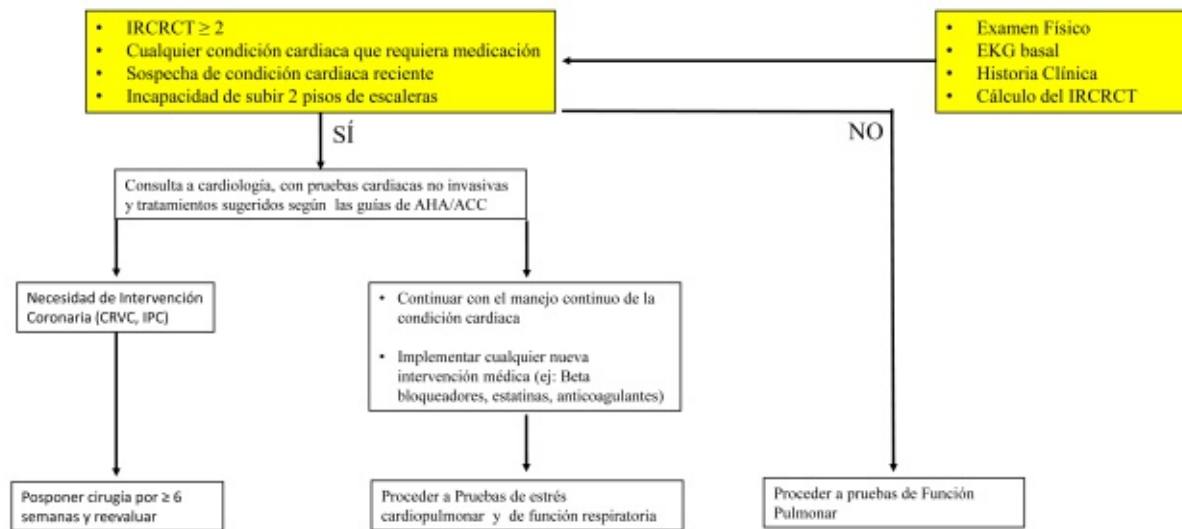
En el paciente que requiere de terapia radical (Cirugía, Quimio – Radioterapia) para el manejo de su CPCNP, se debe realizar el VEF1 (Volumen Expiratorio Forzado 1) y el DLCO (Capacidad de Difusión Pulmonar del Monóxido de Carbono). En el caso de que estos 2 parámetros sean menores del 80 % del predicho, se recomiendan las pruebas de ejercicio y de función pulmonar dividida (Figura 2)[14].

Recomendaciones para la evaluación del Riesgo Quirúrgico

-En los pacientes candidatos a procedimientos quirúrgicos, se debe estimar el riesgo de eventos cardiovasculares.

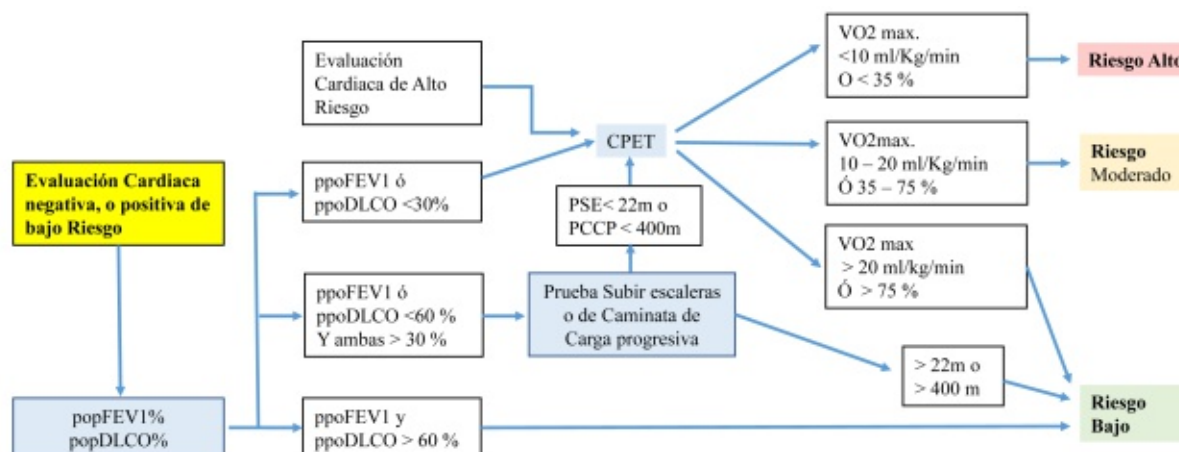
-Recomendamos el Índice de Riesgo Cardíaco Revisado en Cirugía de Tórax. Los pacientes con puntajes > 1.5 requieren la evaluación por cardiología.

Figura 1. Algoritmo para la Evaluación Fisiológica del Riesgo Cardíaco (*)



IRCRCT – Índice de Riesgo Cardíaco Revisado para Cirugía Torácica, AHA/ACC – American Heart Association/American College of Cardiology, CRVC – Cirugía de Revascularización Coronaria, IPC – Intervención Percutánea Coronaria, EKG – Electrocardiograma. * Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiation therapy). Eur Respir J 2009; 34: 17–41.

Figura 2. Algoritmo para la Evaluación de los Pacientes que serán sometidos a Toracotomía o Resecciones Anatómicas Mayores (Lobectomías) (*)



ppoVEF1% –Porcentaje postoperatorio predicho de Volumen Expiratorio Forzado, ppoDLCO% – Porcentaje Postoperatorio Predicho de la Capacidad de Difusión de Monóxido de Carbono, PSE – prueba de subir Escaleras, PCCP – Prueba de Caminata de Carga Progresiva, VO2 - Consumo de Óxígeno Máximo. * Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). Eur Respir J 2009; 34: 17–41.

-La evaluación preoperatoria pulmonar inicial debe incluir al CVF1 y la DLco, de ser < 60 % del predicho, deben ir a pruebas especiales (Pruebas de ejercicio y de función pulmonar dividida).

4. Tratamiento Quirúrgico del CPCNP

Estadio clínico I, II y IIIA (N2 – Reconocido en la pieza final)

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del CPNP en los estadios clínicos I y II, pero solo en el estadio patológico I la supervivencia a 5 años supera el 50 %. En los pacientes llevados a lobectomía con resección pulmonar anatómica junto con disección ganglionar sistemática, las supervivencias globales a 5 años son del 69 al 89 % para el estadio patológico pIA, 52 a 75 % en el pIB, 45 a 52 % en pIIA y 33 % para el pIIB[15]. La pneumonectomía se recomienda en contadas ocasiones para estos estadios. La mortalidad peri operatoria oscila del 1 al 7.6 %, dependiendo de la publicación, y en centros especializados debe ser inferior al 2 %.

La resección sub-lobar de pequeños tumores periféricos incluye la segmentectomía anatómica y la escisión amplia en cuña. El único estudio controlado para tumores en estadio clínico I, reportó tasas mayores de recurrencia local para las resecciones segmentarias, y una tendencia favorable no significativa en la supervivencia global para la lobectomía[16]. Un meta análisis posterior confirmó que la supervivencia global a 5 años es similar en el estadio clínico I con ambos abordajes, por lo que en pacientes no candidatos para una lobectomía, la segmentectomía es una opción viable[17].

La cirugía video asistida mínimamente invasiva (VATS,

por sus siglas en inglés) es utilizada cada vez con más frecuencia en tumores menores de 5 cm[18]. Un meta análisis reciente reportó recurrencias locales similares del VATS comparado con la lobectomía abierta, pero con tasas inferiores de recurrencias sistémicas (P = 0.03) y mejores tasas de supervivencia a 5 años (p = 0.04)[19]. Lo anterior se pudo deber parcialmente a un sesgo de selección en el grupo de VATS. Sin embargo, la lobectomía por VATS se asocia a una menor morbilidad, una hospitalización más corta y facilita la administración pronta de la quimioterapia adyuvante[20].

La radioterapia es un tratamiento razonable en aquellos pacientes no candidatos a cirugía por comorbilidades médicas o porque rehúsan el procedimiento. Las tasas de recurrencia local alcanzan el 40 % y la media de supervivencia oscila entre los 18 a 33 meses.

Los resultados se han mejorado recientemente con la aplicación de técnicas modernas de radioterapia, administradas en mayores dosis, menos fracciones y en campos más pequeños (radioterapia conformacional). Las tasas de recurrencia se han reducido a un 14.5 %[21,22].

Con respecto al manejo de la disección ganglionar, los estudios aleatorizados no han logrado resolver el punto controversial del muestreo versus la disección ganglionar sistemática. Estas dos opciones no difieren en términos de complicaciones, pero la evidencia es conflictiva con respecto a la supervivencia[9,10]. En el estudio de Wu[23], los pacientes se estadificaron clínicamente y luego fueron aleatorizados a disección ganglionar sistemática vs. muestreo ganglionar, resultando el brazo de disección superior en términos de supervivencia global.

En el estudio ACOSOG Z0030[24] los pacientes T1 y T2 fueron llevados a muestreo sistemático de las estaciones

ganglionares por mediastinoscopia, VATS (Video-toracoscopia asistida) o toracoscopia y luego fueron aleatorizados a disección ganglionar sistemática vs ningún tratamiento adicional. No se encontró diferencias significativas para las tasas de recurrencia local o a distancia, ni en supervivencia global. El "National Comprehensive Cancer Network" recomienda que las resecciones y mapeos de las estaciones N1 y N2, deben ser un componente rutinario de las cirugías en el cáncer de pulmón y recomiendan la evaluación mínima de 3 estaciones N2 o la disección ganglionar selectiva[25].

Recomendaciones para el manejo quirúrgico de las etapas tempranas.

- La lobectomía como resección pulmonar anatómica es la cirugía mínima estándar para el cáncer de pulmón con lesiones T1 y T2.
- Las resecciones sublobares como la segmentectomía anatómica o las resecciones amplias son aceptables para las lesiones pequeñas no invasivas o invasoras pequeñas como las que tienen características de vidrio opaco, con margen negativo mayor o igual a 2 cm o mayor o igual al tamaño del nódulo.
- Los pacientes médicamente no operables son candidatos a tratamientos ablativos como SBRT (Radioterapia Corporal Estereotáctica) previa evaluación multidisciplinaria.
- La cirugía abierta y el VATS pueden ser utilizadas como abordaje quirúrgico y ambas son apropiadas.

5. Indicaciones de Tratamiento Adyuvante

Estadío clínico I, II y IIIA (N2 – Reconocido en la pieza final)

Existe una amplia evidencia que apoya el uso de quimioterapia post operatoria (adyuvante), basada en dobletes de platino, luego de la cirugía en los estadios patológicos II y III, originada de 23 estudios aleatorizados entre 1992 y el 2005. Se han reportado 5 meta análisis, que recopilan el efecto beneficioso de la quimioterapia adyuvante, con una razón de riesgo (HR – "Hazard Ratio") entre 0.74 y 0.87. Un meta análisis de datos individuales confirmó el beneficio de la quimioterapia basada en cisplatino.

La mayoría de los estudios evaluaron la combinación de dos drogas, una de las cuales era el cisplatino a dosis acumuladas de al menos 300 mg/m², dividido en 3 a 4 ciclos.

El régimen más utilizado en los estudios fue cisplatino-vinorelbine. La eficacia de la quimioterapia en el estadio IB continúa siendo un punto controversial ya que los resultados son inconsistentes en este subgrupo de pacientes.

Los datos sugieren que no hay beneficio en la supervivencia global, excepto en los tumores > 4 cm en el CALGB 9633[26], o en pacientes con tumores > 5 cm en el JBR 10[27]. Como los pacientes con cáncer de pulmón frecuentemente presentan complicaciones cardiopulmonares secundarias al consumo del tabaco, la indicación de quimioterapia luego de la cirugía torácica debe ser evaluada de manera individual de acuerdo al riesgo beneficio. La edad no debe ser una contraindicación para ofrecer el tratamiento adyuvante[28].

Cuando los resultados de los estudios de quimioterapia adyuvante y neo adyuvante (preoperatoria) fueron comparados de manera indirecta en un Meta Análisis[29] o directamente como en el estudio NATCH[30], no hubo diferencias significativas en la supervivencia global utilizando cualquiera de ambas estrategias

La quimioterapia de inducción puede darse con el intento de reducir el tumor y que se logre una resección completa, pero esto no ha sido evaluado de manera formal en un estudio aleatorizado.

En el estudio MRC LU22, el 31 % de los pacientes con tumores resecables tuvo una disminución de su estadio como resultado de la quimioterapia preoperatoria.[31]. La utilización de terapia blanco adyuvante en pacientes con mutaciones accionantes no ha demostrado un beneficio en supervivencia[32]

No existe evidencia a favor de que la Radioterapia post operatoria mejore la supervivencia en los pacientes N0 o N1 completamente resecados, de hecho, un meta análisis reportó que esta estrategia fue deletérea[33]. Sin embargo, se puede indicar luego de la resección quirúrgica incompleta.

Recomendaciones de Tratamiento Adyuvante

- Se recomienda la quimioterapia adyuvante en los pacientes radicalmente operados con CPCNP con estadios clínicos II, III y en los tumores mayores de 4 cm.
- Se recomienda usar las combinaciones de cisplatino (principalmente vinorelbine, y el cisplatino a dosis > 80 mg/m² por ciclo).
- No se recomienda la radioterapia adyuvante en los pacientes con etapas I, II y resecciones completas.
- El uso de quimioterapia neo adyuvante se debe evaluar de manera individual. Su uso en casos seleccionados, puede favorecer las resecciones completas.

6. Enfermedad Localmente Avanzada

La enfermedad localmente avanzada o estadio clínico III, representa el 30 % de los pacientes con CPCNP. La enfermedad localmente avanzada ha sido dividida por

muchos años en estadio IIIA (supervivencia global de 24 % a 5 años) y estadio IIIB (supervivencia global de 9 %).

El estadio clínico IIIA representa un grupo heterogéneo de pacientes que incluye a enfermedades restringidas a un solo pulmón (T3 N1), pero también con enfermedad a ganglios mediastinales ipsilaterales (N2). Aproximadamente 10 a 15 % de los casos nuevos diagnosticados con CPCNP se clasifican como estadio IIIA – N2 (Afectación Ganglionar ipsilateral del mediastino). Su presentación varía desde tumores aparentemente resecables con enfermedad nodal microscópica oculta, a irreseccable.

Debido a lo anterior, el estadio clínicos III se divide operacionalmente en 6 grupos (Tabla 2). De manera global, los pacientes con etapas clínicas III usualmente van a recibir Quimio y Radioterapia concomitante de manera definitiva.

Quimioterapia y Radioterapia

El esquema óptimo de quimioterapia concomitante con la radioterapia no ha sido investigado en manera específica en estudios aleatorizados. De los 6 estudios aleatorizados en el meta análisis de Pignon, 5 usaron esquemas basados en cisplatino y uno con carboplatino. El estudio de carboplatino, que utilizó un esquema semanal de aplicación, solo aportó 91 pacientes al total de 1205 pacientes incluidos en el meta análisis[34]. Los esquemas basados en cisplatino son por lo tanto los recomendados.

Otro meta análisis reciente evaluó los factores de riesgo para desarrollar neumonitis sintomática post radiación, siendo los pacientes adultos mayores que recibieron carboplatino/paclitaxel los que presentaron mayor riesgo. Se recomiendan de 2 a 4 ciclos de un doblete basado en

cisplatino, y el régimen más utilizado fue cisplatino/etopósido (a dosis sistémicas completas 100 a 120 mg/m²) y vinorelbine (60 % de las dosis sistémicas completas - 15mg/m²) con una dosis promedio de cisplatino de 80 mg/m²[35].

En un estudio fase III, aleatorio un grupo de pacientes a recibieron quimioterapia de inducción con carboplatino/paclitaxel seguido de quimio/radioterapia concomitante con el mismo esquema versus la quimio/radioterapia concomitante sola. No se encontró diferencias en los puntos finales del estudio y el brazo de inducción se asoció a mayor toxicidad hematológica, por lo que la quimioterapia de inducción basada en carboplatino antes de la quimio/radioterapia, no se recomienda[36]. El tratamiento de consolidación después de la Quimio/Radioterapia concomitante, ya sea con docetaxel[37,38] o con gefitinib[39], no impactó de manera significativa en la supervivencia global e inclusive el gefitinib resultó ser deletéreo.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Localmente Avanzado (IIIA – N2) - Resecable.

Los pacientes son definidos como potencialmente resecables cuando la evaluación por un equipo multidisciplinario, que incluye al cirujano torácico con experiencia, juzga que la resección completa (R0) puede ser factible luego del tratamiento de inducción. Fuera de muchos estudios prospectivos dedicados al tratamiento quirúrgico multimodal de la enfermedad IIIA – N2 potencialmente resecable, con más 2000 pacientes, solo existe un estudio aleatorizado en este escenario[40]. El “Lung Intergroup Trial 0139” agrupó pacientes en forma aleatoria con enfermedad resecable N2 (75 % tenía una sola estación nodal N2) a recibir, ya sea radioterapia concomitante (45 Gy) con cisplatino/etopósido seguido de cirugía o quimio-radioterapia concomitante definitiva (61 Gy). En este estudio no se observó diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, sin embargo, la supervivencia libre de progresión fue significativamente superior en el brazo de tri-modalidad (p 0.017). Una de las posibles explicaciones de que el brazo quirúrgico no fuera estadísticamente superior, pudo haber sido el exceso de muertes tempranas observadas en dicho brazo, particularmente en los pacientes sometidos a neumonectomías. En un análisis exploratorio no pre planeado, los pacientes tratados con lobectomía luego de la quimio/radioterapia tuvieron una mejoría significativa de la supervivencia global comparados con aquellos que no se trataron quirúrgicamente o que fueron a neumonectomía[41]. El tratamiento óptimo debe ser discutido en un grupo multidisciplinario, en el cual es de suma importancia la experiencia local en el manejo de estos pacientes.

Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas Localmente Avanzado – Irreseccable.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable (III) son aquellos que luego de ser evaluados

Tabla 2. Subgrupos del estadio III en Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

Subgrupo	Definición
IIIA – 0	T3 N1 O T4 N0-1
IIIA - 1	Involucro ganglionar incidental encontrado en el examen patológico final de la pieza quirúrgica.
IIIA - 2	Involucro ganglionar (estación única) reconocida en el acto quirúrgico.
IIIA – 3	Enf. ganglionar (única o múltiple) reconocida por la estudios de extensión pre-toracotomía (mediastinoscopia, PET–CT...etc)
IIIA – 4	Enfermedad ganglionar N2 voluminosa o fija.
IIIB	Enfermedad ganglionar N3

por un equipo multidisciplinario – que incluye al cirujano torácico experimentado – se concluye que es poco probable la resección completa (R0), a pesar del tratamiento de inducción.

En el estudio de la EORTC (“European Organisation for Research and Treatment of Cancer”) los pacientes con enfermedad N2 irresecable que mostraron respuesta luego de 3 ciclos de tratamiento de inducción, en forma aleatoria se escogieron a pacientes para recibir Radioterapia (60 Gy, 30 fracciones en 6 semanas) o cirugía. No hubo diferencias en la supervivencia entre ambos grupos[42]. El tratamiento preferido para la enfermedad localmente avanzada irresecable es la quimio/radioterapia concomitante con una dosis biológica equivalente a 60 Gy en fracciones de 2.0 Gy. La quimioterapia de inducción seguida de radioterapia (60 a 66 Gy en 30 -33 fracciones en 6 a 7 semanas, llamada quimio/radioterapia secuencial, se comparó con la quimio-radioterapia concomitante en múltiples estudios fase III y en un meta análisis[43]. El tratamiento concomitante ofrece mejores supervivencias globales a 5 años, a costa de una mayor tasa de esofagitis reversible. En los pacientes con buen estado funcional este se considera el tratamiento estándar. En los pacientes mayores o en aquellos con comorbilidades relevantes tanto la quimio-radioterapia secuencial como la radioterapia sola, son tratamientos aceptables. Un estudio aleatorizado en ancianos frágiles reportó mejores supervivencias globales cuando se administró carboplatino en bajas dosis junto con la radioterapia[44].

Recomendaciones – Enfermedad Localmente Avanzada

-El manejo de los pacientes con etapa clínica III deben ser en el seno de un equipo multidisciplinario que incluye al cirujano torácico, neumólogo, Radio Oncólogo y Oncólogo médico.

-Los pacientes con afectación ganglionar del mediastino ipsilateral (N2) y enfermedad poco voluminosa (< 3 cm, solo una estación ganglionar afectada) son candidatos a tratamiento multimodal (Quimio- Radioterapia de inducción seguido de Lobectomía)

-El tratamiento estándar para el resto de los pacientes con etapa clínica III, es la Quimio-Radioterapia concomitante definitiva.

-Para la concomitancia, se recomienda los esquemas basados en platino (Cisplatino/Etopósido, Carboplatino/Paclitaxel, Carboplatino/pemetrexed).

-En los pacientes con comorbilidades mayores o estado funcional comprometido, se puede ofrecer tratamiento secuencial (Quimioterapia seguido de radioterapia) o radioterapia sola. Ambas estrategias son inferiores a la Quimio-Radioterapia concomitante, pero se asocian a menor morbilidad.

REFERENCIAS

- [1] Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143 Suppl: e211S-50S.
- [2] Pinilla I, Gómez León N. The usefulness of PET/CT in lung cancer. Radiología. 2009; 51: 248-60.
- [3] De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 45:787-98.
- [4] Alonso Moralejo R, Sayas Catalán J, García Luján R, et al. Utilidad de la tomografía por emisión de positrones en la detección de metástasis ocultas extra torácicas en el carcinoma broncogénico no células pequeñas. Arch Bronconeumol. 2010; 46: 238-43.
- [5] Paul NS, Ley S, Metser U. Optimal imaging protocols for lung cancer staging: CT, PET, MR imaging, and the role of imaging. Radiol Clin North Am. 2012; 50: 935-49.
- [6] Terán MD, Brock MV. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum. J Thorac Dis. 2014; 6:230-6.
- [7] Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg. 2007; 84:177-81.
- [8] Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, Hiroshima K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. Chest. 2006; 130: 710-8.
- [9] Felipe Villar Álvarez, Ignacio Muguza, José Belda Sanchis, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016; 52 (Supl 1):2-62.
- [10] Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. ACC/AHA 2007 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2007; 50: e159-241.
- [11] Brunelli A, Varela G, Salati M, et al. Recalibration of the revised cardiac risk index in lung resection candidates. Ann Thorac Surg. 2010; 90:199-203.
- [12] Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999; 100: 1043-9.
- [13] Brunelli A, Kim AW, Berger KI, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of

- Chest Physicians evidence- based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143 Suppl: e166S-90S.
- [14] Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34: 17–41.
- [15] Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615–622.
- [16] Rami-Porta R, Tsuboi M. Sublobar resection for lung cancer. *Eur Respir J* 2009; 33: 426–435.
- [17] Yan TD, Black D, Bannon PG et al. Systematic review and meta-analysis of randomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2553–2562.
- [18] Villamizar NR, Darraibe MD, Burfeind WR et al. Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 419–425.
- [19] Flores RM, Park BJ, Dycoco J et al. Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 11–18.
- [20] Peterson RP, Pham D, Burfeind WR et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1245–1249.
- [21] Quiao X, Tullgren O, Lax I et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41: 1–11.
- [22] Onishi H, Araki T, Shirato H et al. Stereotactic hypofractionated high dose irradiation for stage I NSCLC: clinical outcomes in 245 pts in a Japanese multi-institutional study. *Cancer* 2004; 101: 1623–1631.
- [23] Wu YI, Huang ZF, Wang SY et al. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 1–6.
- [24] Darling GE, Allen MS, Decker PA et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 662–670.
- [25] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer, version 3.2017. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, Accessed Jan 14, 2017.
- [26] Strauss GM, Herndon JE, 2nd, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5043–5051.
- [27] Winton T, Livingston R, Johnson D et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. Observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589–2597.
- [28] Pepe C, Hasan B, Winton TL et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1553–1561. Lim E, Harris G, Patel A et al.
- [29] Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4:1380–1388.
- [30] Felip E, Rosell R, Maestre JA et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3138–3145.
- [31] Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet* 2007; 369: 1929–1937.
- [32] Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spiegel DR, Crinò L, Tsai CM, Kim JH, Cho EK, Hoffman PC, Orlov SV. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): A randomized, double-blind, phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Aug 31; 33[34]:4007-14.
- [33] Arriagada R, Auperin A, Burdett S et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267–1277.
- [34] Pignon JP, Stewart LA. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 1996; 77: 2413–2414
- [35] Palma DA, Senan S, Tsujino K et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 444–450.
- [36] Vokes EE, Herndon JE, Kelley MJ et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1698–1704.
- [37] Hanna N, Neubauer M, Yiannoutsos C et al. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small cell lung cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5755–5760.
- [38] Jalal SI, Riggs HD, Melnyk A et al. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and

- US Oncology. *Ann Oncol* 2012; 23: 1730–1738.
- [39] Kelly K, Chansky K, Gaspar LE et al. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2450–2456.
- [40] Vansteenkiste J, Van Damme V, Doooms C. Generalized or personalized treatment for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:1605–1609.
- [41] Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 379–386.
- [42] Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 442–450.
- [43] Auperin A, Le Péchoux C, Rolland E et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2181–2190.
- [44] Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13: 671–678.