

## Apuntes sobre cáncer del pulmón de células no pequeñas (NSCLC)

### *Comentarios iniciales*

El cáncer es el principal asesino oncológico en el Mundo con aproximadamente 2 millones de casos por año, y casi el mismo número de muertes en el mismo intervalo. Si bien es cierto que existen otros factores de riesgo para el cáncer de pulmón, el que es realmente importante es el tabaquismo. Se considera que aproximadamente 90% de los cánceres del pulmón en varones es atribuible al tabaco (70% en mujeres). El riesgo de cáncer de pulmón es 25 veces mayor en fumadores que en quienes nunca han fumado. Este riesgo disminuye con el cese del tabaquismo pero nunca se ubica en el mismo punto que el de quienes nunca han fumado. A los 15 años de cese del tabaquismo el riesgo pasa de 25 veces a sólo 1.5 veces el de quien nunca fumó. Otros factores de riesgo incluyen trabajo con asbesto, el gas radón que se concentra en viviendas que permanecen cerradas durante todo el año, etc. En Colombia el tabaquismo activo es de aproximadamente 12% de la población, por debajo del que se encuentra en los Estados Unidos (aproximadamente 20%), y menor que en países europeos que alcanza casi el 40%. La pandemia de cáncer de pulmón sólo comienza pues los chinos están adoptando el tabaquismo con gran entusiasmo, y ello se traducirá en un incremento espectacular en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón. En Colombia la incidencia y mortalidad por cáncer del pulmón es esencialmente idéntica, aproximadamente 20/100.000 y 10/100.000 en hombres y mujeres, respectivamente y se ha convertido en una de las primeras causas de muerte por cáncer compitiendo con la mortalidad por cáncer de estómago, cáncer de mama y cáncer de próstata.

### *Tamizaje para cáncer de pulmón*

La USPSTF de los Estados Unidos recomienda el tamizaje anual para cáncer del pulmón con TAC de bajas dosis (LDCT) en adultos entre los 55 y 80 años fumadores con al menos 30 paquetes-año (1 paquete de cigarrillos al día por 30 años), o aquellos que cesaron con la misma carga acumulada de tabaquismo que cesaron en los últimos 15 años. Se suspende el tamizaje cuando se cumplan 15 años de cese, o si hay alguna situación que impida el tratamiento de un tumor detectado por este método. Utilizando el tamizaje como está estipulado aquí se logra disminuir la mortalidad por cáncer del pulmón en aproximadamente 20%.

### *Nódulo pulmonar solitario*

La presencia de nódulos pulmonares solitarios detectados por imágenes como rayos X o TAC, es relativamente común, dado que algunos procesos cicatriciales de enfermedades inflamatorias pulmonares dejan secuelas visibles radiológicamente. Las recomendaciones internacionales para el enfoque y manejo de nódulos pulmonares solitarios son: 1. No se procede a resección si hay imágenes radiológicas previas (2 años o más) que muestre el mismo nódulo sin NINGÚN cambio en el intervalo y 2. También se puede manejar sin investigación adicional cuando el nódulo exhibe un patrón de calcificación sugestivas de enfermedad benigna: uniforme, en capa de cebolla. Para prácticamente cualquier otra modalidad de nódulo pulmonar, incluyendo calcificaciones irregulares, se recomienda esclarecer el diagnóstico, iniciando el estudio con un PET-CT que tiene excelente sensibilidad y especificidad. Si el PET-CT muestra que el nódulo es metabólicamente inactivo, se puede practicar seguimiento sin investigación adicional. En oportunidades, cuando las masas pulmonares son grandes y periféricas, se puede proceder al diagnóstico por biopsia dirigida por TAC. Cuando las lesiones son más centrales, se puede practicar fibrobroncoscopia con biopsia (y citología de lavado bronquial). Es importante establecer el diagnóstico porque los tratamientos varían según los diferentes tipos de neoplasia (como se describe más adelante).

### *Presentación clínica*

Existen varios escenarios comunes de presentación clínica. Tal vez el más frecuente en mi práctica es el paciente fumador, mayor de 50 años, con síntomas respiratorios crónicos y pérdida de peso no explicada (más del 5%). Se le realiza una imagen, y se observa enfermedad neoplásica en el pulmón. La investigación adicional clarifica el diagnóstico. Otro escenario frecuente es la exacerbación o instauración de síntomas respiratorios (tos, expectoración, hemoptisis) en paciente con o sin enfermedad pulmonar. Se le realiza una imagen (TAC o rayos X) y se observa la lesión sospechosa que

origina las investigaciones diagnósticas adicionales. Otras veces, la presentación es por síntomas relacionados con aspectos mecánicos tumorales o metástasis: convulsiones por metástasis cerebrales, fracturas patológicas por compromiso óseo metastásico, síndrome de vena cava superior por compromiso mediastinal, disfonía que no cesa, derrame pleural de reciente aparición. En algunas oportunidades se establece el diagnóstico luego de la investigación de síndromes paraneoplásicos como: hipercalcemia, hiponatremia (SIADH), síndromes miastenoides (como Eaton-Lambert), síndrome de Cushing, etc.

#### *Diagnóstico*

Dependiendo de la situación clínica, las modalidades diagnósticas más comunes son Fibrobroncoscopia con biopsia para masas centrales, biopsia dirigida por TAC para masas periféricas, mediastinoscopia o mediastinotomía. Ocasionalmente se requiere de toracotomía con lobectomía o pneumonectomía. Una modalidad que no es muy utilizada pero que puede ofrecer el diagnóstico es la citología de esputo (especialmente la seriada con 3-5 muestras). La patología debe clarificar si se trata de un carcinoma de células pequeñas o de un carcinoma de células no pequeñas del pulmón (que incluye adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma lepidico, carcinoma de células grandes, etc). Sin embargo, con el advenimiento de la terapia dirigida, los estudios requeridos para establecer la presencia de mutaciones potencialmente accionables exigen una muestra mayor. Así que se considera que es esencial al menos una biopsia por tru-cut con buena celularidad tumoral.

#### *Manejo del espécimen patológico en el cáncer de pulmón*

Dado que la mayoría de los pacientes con cáncer del pulmón no son operables, la disponibilidad de tejido neoplásico tiende a ser limitada. Se requiere, por lo tanto un análisis cuidadoso y eficiente del tejido para extraer la mayor cantidad de información útil al mismo. En general, se recomienda que al espécimen de la biopsia se le realice una placa para tinción con hematoxilina-eosina que permite establecer que se trata de un carcinoma NSCLC o SCLC. Una segunda placa se tiñe para marcadores de inmunohistoquímica adecuados: sinaptofisina o cromogranina para la corroboración de que se trata de un SCLC (ver aparte de SCLC para la discusión de esta entidad). Cuando no es un SCLC, se tiñe con TTF1 y p63 si es NSCLC. Si es p63+ se considera que es un carcinoma escamocelular. Si es TTF1+ se considera que es un no-escamoso (usualmente, adenocarcinoma) y se debe reservar una placa para realizar FISH para ALK/EML4 (ver abajo), y el resto del material tumoral para estudios genómicos que incluyan la búsqueda activa de mutación del EGFR.

#### *Clasificación por estadios del NSCLC*

Los sitios comunes de diseminación tumoral por cáncer del pulmón son hilio, mediastino ipsilateral y contralateral, pleura, pericardio, pulmón ipsilateral, contralateral, hígado, adrenales, hueso y cerebro. Se puede tener una evaluación aceptable de los mismos con un TAC de tórax, RM de cráneo y gammagrafía ósea. Cuando se está considerando practicar una cirugía con intención curativa (ie, nódulo pulmonar solitario), es mejor realizar un PET-CT (con una RM de cráneo) pues estas modalidades de alta sensibilidad permiten detectar metástasis ocultas con mayor eficiencia, evitando cirugías fútiles. Cuando hay duda de si existe compromiso o no en el mediastino, se recomienda una mediastinoscopia.

**TNM8**

Este año se inicia la adopción del nuevo sistema de TNM que se describe a continuación (*International Association for the Study of Lung Cancer, 2015*).

<b>T - Tumor primario</b>		
<b>Tx</b>		Tumor primario no evaluable
<b>T0</b>		No evidencia de tumor primario
<b>T1</b>		Tumor con un diámetro mayor no superior a 3 cm, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin compromiso del bronquio principal.
	<b>T1a(mi)</b>	Carcinoma mínimamente invasivo
	<b>T1a</b>	Tumor de hasta 1 cm de diámetro.
	<b>T1b</b>	Tumor de más de 1 cm, pero no mayor de 2 cm
	<b>T1c</b>	Tumor de más de 2 cm, pero no mayor de 3 cm
<b>T2</b>		Tumor de más de 3 cm, pero no mayor de 5 cm, o tumor con cualquiera de las siguientes características: compromete el bronquio fuente (sin comprometer la carina), invade la pleura visceral, se asocia a atelectasia o neumonía obstructiva que se extiende a la región hilar.
	<b>T2a</b>	Tumor de más de 3 cm, pero no mayor de 4 cm.
	<b>T2b</b>	Tumor de más de 4 cm, pero no mayor de 5 cm.
<b>T3</b>		Tumor de más de 5 cm, pero no mayor de 7 cm, o tumor que invade directamente cualquiera de las estructuras siguientes: pared costal, nervio frénico, pericardio parietal, nódulos tumorales adicionales que comprometen el mismo lóbulo pulmonar donde está ubicado el tumor primario.
<b>T4</b>		Tumores de más de 7 cm o que comprometan cualquiera de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral, carina, nódulos pulmonares separados en lóbulos diferentes al del tumor primario, en el mismo pulmón.

<b>N - Ganglios linfáticos regionales</b>		
<b>Nx</b>		Ganglios linfáticos regionales no evaluables.
<b>N0</b>		Sin compromiso ganglionar regional
<b>N1</b>		Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales, así como ganglios intrapulmonares, incluidos los comprometidos por extensión directa
<b>N2</b>		Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales.
<b>N3</b>		Metástasis en ganglios linfáticos mediastinales o hiliares contralaterales. Metástasis a ganglios linfáticos escalenos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

<b>M - Metástasis a distancia</b>		
<b>M0</b>		No metástasis a distancia
<b>M1</b>		Metástasis a distancia
	<b>M1a</b>	Nódulos tumorales separados en un lóbulo pulmonar contralatera; compromiso tumoral en pleura o pericardio; o derrame pleural o pericardio malignos.
	<b>M1b</b>	Metástasis extratorácica aislada.
	<b>M1c</b>	Múltiples metástasis extratorácicas.

La clasificación por estadios es:

<b>T/N-M</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>	<b>M1a</b>	<b>M1b</b>	<b>M1c</b>
<b>T1a</b>	<b>IA1</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<b>T1b</b>	<b>IA2</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<b>T1c</b>	<b>IA3</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<b>T2a</b>	<b>IB</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<b>T2b</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<b>T3</b>	<b>IIB</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIC</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>
<b>T4</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIA</b>	<b>IIIB</b>	<b>IIIC</b>	<b>IVA</b>	<b>IVA</b>	<b>IVB</b>

Se consideran tumores tempranos los estadios I y II. Se consideran tumores localmente avanzados los estadios III. Se consideran tumores avanzados los estadios IV. Aproximadamente 30% son estadios I y II, 30% son estadios III y 40% son estadios IV al momento de la presentación.

#### *Tratamiento*

##### *Cirugía*

##### *Estadios I y II*

Para tumores de estadio temprano (I y II) el tratamiento principal es la resección por medio de la lobectomía o pneumonectomía. Esta claro que las resecciones menores se asocian a una más pobre supervivencia. Para pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo se utiliza radioterapia como terapia de control local. No existe evidencias de que la cirugía sea superior a la radioterapia o viceversa puesto que no se han hecho estudios prospectivos aleatorizados. Otra modalidad que está tomando fuerza en los pacientes que no son candidatos a cirugía por sus comorbilidades es la radioterapia de altas dosis estereotáctica (SBRT), conocida también con radiocirugía robótica en nuestro medio.

Para los estadios I no se recomienda quimioterapia adyuvante. Para estadio IIA algunos ofrecen quimioterapia adyuvante, otros no. En general, para los estadios IIB se recomienda quimioterapia adyuvante. Esquemas basados en cisplatino son los que han demostrado incrementar la supervivencia en forma clara. La combinación cisplatino más vinorelbina o cisplatino más pemetrexed son utilizadas con frecuencia. Algunos utilizamos carboplatino más paclitaxel en pacientes que consideramos candidatos malos para cisplatino. En general, se administra tratamiento con quimioterapia por unos 4 meses.

La radioterapia adyuvante no se recomienda en forma rutinaria pues existe evidencia que puede impactar en forma negativa en la supervivencia. Sin embargo, la información que alimentó esa evidencia incluyó pacientes tratados con equipos de radioterapia muy primitivos que no se parecen en nada a los actuales. Mi equipo irradia a los pacientes resecaos con márgenes comprometidos o estrechos, o si se documenta compromiso mediastinal en la patología definitiva. La supervivencia a largo plazo de este grupo de pacientes se estima en aproximadamente 40-50%.

##### *Estadios III (Carcinomas Localmente Avanzados)*

Existe mucha controversia sobre el manejo óptimo de este grupo de pacientes: en algunos casos se pueden manejar como estadios I y II (especialmente algunos estadios IIIA), pero la inmensa mayoría de estos pacientes no son operables por su compromiso del mediastino o de estructuras vitales. Para estos pacientes el estándar de manejo es la combinación de quimioterapia con radioterapia. La evidencia ha demostrado que la administración concurrente (es decir, en el mismo día) de la quimioterapia y la radioterapia ofrece los mejores resultados en cuanto al control a largo plazo de la enfermedad. Los

agentes citostáticos que se emplean en la quimio-radioterapia son el cisplatino y el etopósido. La quimio-radioterapia ofrece toxicidades sustanciales como astenia, esofagitis, mielosupresión, náuseas, vómito, pérdida de peso. Por ello se debe seleccionar con cuidado los candidatos a esta modalidad que deben ser lo suficientemente vigorosos para tolerarla. Adicionar quimioterapia posterior a la radioterapia no ofrece beneficio adicional, sólo incrementa la toxicidad. De igual forma, la mayoría de los grupos no recomiendan practicar cirugía después de quimio-radiación definitiva en forma rutinaria. La supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes se observa en aproximadamente un 20%.

#### *Estadíos IV (Enfermedad Metastásica)*

##### *NSCLC no escamosos*

Pocas áreas en la medicina ha tenido tanto cambio como el tratamiento de NSCLC en los últimos 20 años. Tan sólo en 1995 se consideraba que era inútil ofrecer tratamiento antineoplásico a estos pacientes. La cirugía y la radioterapia no se recomiendan en forma rutinaria cuando hay enfermedad metastásica. Una serie de estudios clínicos con quimioterapia demostraron un pequeño beneficio con la administración de esquemas de quimioterapia basados en platino (cisplatino o carboplatino) en pacientes con suficiente desempeño para tolerar el tratamiento. Estudios adicionales han permitido la incorporación de tratamientos sistémicos de segunda y tercera línea en pacientes seleccionados con NSCLC que no responden a la primera línea. Así mismo, la combinación carboplatino más paclitaxel más bevacizumab (un medicamento biológico antiangiogénico) logró romper la barrera de 1 año de supervivencia mediana en los pacientes con adenocarcinoma de pulmón (el bevacizumab no puede ser usado en carcinomas escamocelulares de pulmón porque aumenta el riesgo de sangrado pulmonar fatal). La combinación cisplatino más pemetrexed mostró resultados similares en el mismo subgrupo (el pemetrexed sólo parece funcionar en pacientes con histología no escamosa en NSCLC). De allí que en pacientes no seleccionados con cáncer del pulmón con histología no escamosa se puede administrar la tripleta con el antiangiogénico o dupletas con un platino (cisplatino o carboplatino) más pemetrexed. Para pacientes debilitados pero no totalmente confinados a la cama o silla, se pueden utilizar formas de administración menos tóxicas de estos agentes, como esquemas semanales con dosis menores, con resultados aceptables de control de la enfermedad y paliación de síntomas que son apreciados por los pacientes.

##### *Carcinoma escamocelulares del pulmón*

El panorama para pacientes con carcinoma escamocelular del pulmón es menos satisfactorio pues ni el pemetrexed, ni el bevacizumab pueden ser usados como se acaba de mencionar. Además, las mutaciones "accionables" que se mencionarán a continuación son extraordinariamente raras en este subgrupo de pacientes. Siendo así las cosas, la supervivencia mediana de este gran subgrupo de pacientes que incluye aproximadamente 30% de los NSCLC sigue siendo de unos 8-10 meses. Para ellos se recomienda un platino más gemcitabina o paclitaxel como tratamiento inicial.

##### *Terapia dirigida en NSCLC*

La genómica llegó al cáncer del pulmón en forma práctica cuando se identificó que un subgrupo de pacientes con adenocarcinoma exhibían una mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y que estas células tumorales eran adictas a su actividad tirosina kinasa constitutivamente activada. Se demostró primero en líneas celulares, y posteriormente in-vivo, que la administración de drogas anti-EGFR como el gefitinib o el erlotinib lograban un efecto antineoplásico muy pronunciado. Tanto el gefitinib como el erlotinib son pequeñas moléculas que inhiben la a tirosina kinasa del EGFR de primera generación. Varios estudios demostraron que el tratamiento inicial (de primera línea) con inhibidores del EGFR en pacientes con mutación del EGFR ofrece control prolongado de la enfermedad. Este subgrupo de pacientes obtiene supervivencias medianas cercanas a los 2-3 años, muy superiores a los pacientes que no tienen mutaciones accionables. Infortunadamente, la mutación del EGFR no ocurre sino en una minoría de pacientes con NSCLC, aproximadamente 10% en occidente. En Asia, estas mutaciones explican casi la mitad de los NSCLC pues son comunes en mujeres asiáticas, no fumadoras. El avance continuado de la ciencia ha permitido el desarrollo de medicamentos de segunda y tercera generación contra el EGFR, convirtiendo este subgrupo de pacientes en una entidad distinta con un manejo esencialmente diferente al de los otros NSCLC.

Unos pocos años después de la identificación de la mutación del EGFR como una diana "accionable" en NSCLC, se identificó una translocación del gen ALK con la producción de una proteína de fusión llamada ALK/EML4. El gen ALK es también una tirosina kinasa que se ha asociado al fenotipo oncológico de un subtipo de linfomas no Hodgkin. La fusión ALK/EML4 en NSCLC es diferente a la observada en linfomas y requiere de estudios específicos para su detección. Los pacientes con mutación del ALK/EML4 responden a otro inhibidor específico de la tirosina kinasa denominado crizotinib. Al igual que la mutación del EGFR, los pacientes con mutación del ALK se concentran en la histología no escamosa, y se encuentran aproximadamente el 3% de este subgrupo. Tanto la mutación del EGFR como la translocación del ALK se consideran mutaciones conductoras ("drivers"), lo que significa que su alteración es suficiente para desencadenar el fenotipo oncológico, y su supresión tiene un impacto sustancial en el control de la enfermedad. En general, las mutaciones conductoras no coexisten en un mismo paciente. Otra mutación conductora que se observa en 1% de los NSCLC compromete al oncogén ROS1, que también responde al crizotinib. También se han desarrollado agentes anti ALK de segunda y tercera generación, y las supervivencia medianas de los pacientes con mutación del ALK están alcanzando 3-4 años, las más altas de todos los NSCLC, cuando tienen acceso a la tecnología. Infortunadamente, al momento de este escrito el crizotinib no está disponible para los pacientes colombianos (lo estará en una semana).

Pese a estas historia alentadoras, sólo una minoría de pacientes con NSCLC exhibe mutaciones accionables. La mutación más común en NSCLC es la del k-RAS. Esta es la mutación clásica de los pacientes fumadores. Infortunadamente, no existen estrategias eficaces para su silenciamiento directo por vía farmacológica. Se están investigando bloqueadores de la cascada del RAS por debajo de éste, con algunos resultados alentadores preliminares. Como se mencionó, el carcinoma escamocelular del pulmón tiene una biología distinta, y no se ha encontrado ningún gen accionable para esta histología.

#### *Inmunoterapia en cáncer del pulmón*

La revolución actual en cáncer del pulmón está dada por la incorporación de la inmunoterapia de última generación. Se trata de los anticuerpos contra el PD1. Veamos brevemente cómo funcionan. Para que los linfocitos T citotóxicos puedan matar las células tumorales tienen que interactuar con las mismas en dos sitios. El primero es con el receptores de células T en los linfocitos, que reconoce el antígeno tumoral en la célula maligna. Para que ello suceda, la célula maligna tiene que exhibir el complejo mayor de histocompatibilidad clase II que sirve como cofactor para esta interacción. Esta interacción es necesaria, pero no suficiente. Se requiere una segunda interacción intercelular que compromete las moléculas co-estimuladoras entre el linfocito y la célula tumoral. Cuando ambas interacciones suceden, se produce la lisis tumoral por las perforinas del linfocito T citotóxico. Sin embargo, las células malignas se defiende produciendo PD-L1, que es una molécula que apaga la señal co-estimuladora al unirse al PD1 expresado en la membrana celular del linfocito T. Esa unión PD1-PD-L1 esencialmente aboga la actividad antitumoral del linfocito T citotóxico. Se han desarrollado varios anticuerpos anti-PD1 y anti-PD-L1 que han demostrado reinstaurar la respuesta inmunológica antitumoral in-vivo. Dos productos están disponibles comercialmente en otros países con actividad anti PD1, el nivolumab y el pembrolizumab. Tanto el nivolumab como el pembrolizumab han revolucionado el pronóstico de pacientes con melanoma metastásico y otras enfermedades oncológicas. Una de ellas es el NSCLC. Varios estudios han demostrado que los agentes anti-PD1 son superiores a la quimioterapia en pacientes con NSCLC que ya han recibido terapia basada en platinos. La buena noticia es que la actividad de los anti-PD1 en carcinoma escamocelular parece ser al menos tan buena, sino mejor, que en otros NSCLC.

#### *NSCLC en pacientes con muy pobre desempeño*

No se recomienda terapia antineoplásica específica en pacientes con NSCLC metastásico confinado a la cama todo el día, o la mayor parte del día. Con la excepción del paciente ocasional con NSCLC confinado a la cama o en la cama o silla la mayor parte del día y que tenga mutaciones accionables documentadas en los que puede considerarse su uso.

En la tabla a continuación se resume mi visión actual del tratamiento sistémico óptimo en pacientes con NSCLC metastásico (no practicable en Colombia por disposiciones regulatorias, al momento en que escribo esto).

<b>Situación clínica</b>	<b>Primera línea</b>	<b>Segunda línea</b>
Mutación del ALK, cualquier desempeño	Crizotinib	Anti-ALK de segunda generación
Mutación del EGFR, cualquier desempeño	Erlotinib o Gefitinib	Anti-EGFR de segunda generación
NSCLC no escamoso, sin mutación accionable, buen desempeño (PS0, o PS1)	Platino + Paclitaxel + Bevacizumab o Platino + Pemetrexed	Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC no escamoso, sin mutación accionable, desempeño limítrofe (PS2)	Carboplatino (dosis baja) + Pemetrexed o Carboplatino (dosis baja) + Paclitaxel semanal	Considerare Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC escamocelular, buen desempeño (PS0, o PS1)	Platino + Paclitaxel o Platino + Gemcitabin	Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC escamocelular, desempeño limítrofe (PS2)	Carboplatino (dosis bajas) + paclitaxel semanal	Considerare Anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab)
NSCLC sin mutación accionable, desempeño pobre (PS3 o PS4)	Cuidado paliativo excluido	Cuidado paliativo exclusivo
PS0: Asintomático, PS1: sintomático, pero ambulatorio, PS2: sintomático, no confinado a la cama la mayor parte del día, PS3: sintomático, confinado a la cama/silla la mayor parte del día, PS4: totalmente confinado a la cama.		

#### *Otras terapias de soporte*

La radioterapia se recomienda en pacientes con metástasis cerebrales, metástasis óseas, compresión epidural y otras situaciones clínicas en las que el compromiso locoregional esté causando síntomas y que pueda administrarse ésta sin toxicidad prohibitiva a órganos vecinos.

## Carcinoma del pulmón de células pequeñas (SCLC)

El carcinoma de células pequeñas del pulmón es la causa de aproximadamente el 10% de las neoplasias malignas pulmonares, y es el que más clara relación tiene con el tabaquismo. Los procedimientos diagnósticos y de estadificación son similares a los de carcinoma del pulmón de células no pequeñas, con la diferencia de que en términos generales se es más liberal en el uso de TAC de cráneo, gammagrafía ósea y biopsia de medula ósea dado que este tumor se disemina en forma más precoz. El objetivo de la estadificación es establecer si se trata de un estadio LIMITADO cuando toda la enfermedad puede ser incluida en un solo campo de radioterapia (enfermedad ipsilateral, con compromiso mediastinal incluso si este es contralateral, etc) o si por el contrario se trata de un tumor EXTENDIDO cuando no toda la enfermedad puede ser incluida en dicho campo (por ejemplo enfermedad compromiso neoplásico en pulmón contralateral, hígado, suprarrenales, cerebro, hueso, derrame pleural o pericárdico maligno, etc).

El SCLC es el extremo más agresivo de los tumores neuroendocrinos. Como los otros tumores neuroendocrinos la positividad para cromogranina y sinaptofisina por inmunohistoquímica, así como el alto grado de proliferación indicado por el número de mitosis (más del 20%) o la tinción elevada de Ki-67 sirven para su caracterización histológica.

### *Tratamiento*

A diferencia del carcinoma de células no pequeñas del pulmón, el carcinoma de células pequeñas usualmente no es susceptible a tratamiento quirúrgico, salvo aquel raro paciente con un tumor diagnosticado en forma extremadamente temprana (< 3 cm) y que es tratado con lobectomía o pneumonectomía. La razón para ello es que este tipo de tumor es de crecimiento extremadamente rápido y es poco probable que se diagnostique en forma tan temprana. La inmensa mayoría de los pacientes tienen diseminación locoregional o metastásica al momento del diagnóstico.

### *Estadio limitado*

El estándar de tratamiento para carcinoma de células pequeñas del pulmón estadio limitado es la quimioterapia con radioterapia torácica y, posiblemente, radioterapia craneal profiláctica. Se considera que el tratamiento sistémico (quimioterapia) debe practicarse desde el inicio por la propensión a metástasis tempranas que tiene esta enfermedad. Existe evidencia de que una radioterapia temprana, es decir simultánea con el inicio de la quimioterapia, es superior a la radioterapia tardía, pero su toxicidad es mayor. Los regímenes de quimioterapia que se pueden utilizar son: dupletas con etopósido y cisplatino (EP). Otra opción es la combinación de Ciclofosfamida Doxorubicina y Vincristina (CAV) alternando con EP. La decisión de cuál es el más recomendable se basa en el perfil de toxicidad que se considere más tolerable para el paciente. Se considera que si el paciente va a recibir radioterapia torácica, se debe tratar con EP dado que la radioterapia posterior a CAV puede aumentar la cardiotoxicidad. En forma análoga, la respuesta a CAV una vez EP a fallado es superior a la secuencia alterna. Todas estas razones hacen que en términos generales se recomiende EP como terapia inicial de pacientes con carcinoma del pulmón de células pequeñas (en combinación con radioterapia temprana concomitante) a menos que haya una contraindicación expresa. La inmensa mayoría de los pacientes obtienen respuesta con control de la enfermedad con este manejo. La supervivencia mediana es de unos 19 meses. Se obtiene curación a largo plazo en aproximadamente el 10%. Por esta razón se considera que el tratamiento de este tumor tiene fin curativo y debe emprenderse aún en pacientes con marcado compromiso de su estado general y amerita incluso el tratamiento en cuidados intensivos. Esto es también una razón buena para establecer el diagnóstico histológico de todo paciente con carcinoma del pulmón, pues puede ser un carcinoma de células pequeñas, enfermedad que como veremos, tiene probabilidad de curación aún en pacientes con enfermedad diseminada.

El SCLC tiende a hacer metástasis al cerebro, y la quimioterapia tiene penetración pobre al SNC. Por lo anterior, se considera apropiada la administración de irradiación craneal profiláctica una vez terminados los 4 meses de tratamiento con quimio-radioterapia en SCLC estadio limitado.

### *Estadio extendido*

Pocas son las probabilidades de curación en pacientes con estadio extendido de carcinoma del pulmón de células pequeñas, incluyendo enfermedad metastásica. La supervivencia mediana es de 9 meses. Se estima que la curación se obtiene en 5% de los SCLC. El tratamiento en este caso se restringe a quimioterapia, usualmente con EP o con CAV. En ocasiones se consolida el tratamiento con radioterapia para controlar enfermedad metastásica ósea, cerebral, etc.

Por Mauricio Lema Medina

Versión 1 - 2004

Versión 1.1 - 2016.02.21